

Aus dem Institut für Neuropathologie im Klinikum Steglitz
der Freien Universität Berlin

(Direktor: Professor Dr. med. J. Cervós-Navarro)

und aus der Neurologisch-Psychiatrischen Abteilung
des Städtischen Krankenhauses Berlin-Neukölln

(Direktor: Frau Professor Dr. med. H. Lange-Cosack)

Ein Beitrag zur Pathogenese der intracerebralen symmetrischen Stammganglienverkalkungen

Inaugural-Dissertation

zur Erlangung der medizinischen Doktorwürde
an den Medizinischen Fachbereichen
der Freien Universität Berlin

vorgelegt von

Margot Meckies, geb. Bauer

aus Berlin

1973



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41550802_0072

Aus dem Institut für Neuropathologie im Klinikum Steglitz
der Freien Universität Berlin
(Direktor: Professor Dr. med. J. Cervós-Navarro)
und aus der Neurologisch-Psychiatrischen Abteilung
des Städtischen Krankenhauses Berlin-Neukölln
(Direktor: Frau Professor Dr. med. H. Lange-Cosack)

Ein Beitrag zur Pathogenese der intracerebralen symmetrischen Stammganglienverkalkungen

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung der medizinischen Doktorwürde
an den Medizinischen Fachbereichen
der Freien Universität Berlin

vorgelegt von

Margot Meckies, geb. Bauer
aus Berlin

Referent: Prof. Dr. J. Cervos-Navarro

Korreferent: Prof. Dr. med. W. Bredemann

Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fachbereiche
der Freien Universität Berlin.

Promoviert am: 26.1.73



Inhaltsverzeichnis

	<u>Seite</u>
I. Einleitung	1
II. Verschiedene intracerebrale Verkalkungsformen	4
a) Disseminierte, unsymmetrische Kalkablagerungen	4
b) Symmetrische Kalkablagerungen	4
III. Pathomorphologie der Verkalkungen	8
IV. Pathophysiologie der Verkalkungen	13
V. Stammganglienverkalkungen in Kombination mit Hypoparathyreoidismus	17
VI. Symptomatik bei intrakraniellen Verkalkungen und Hypoparathyreoidismus	20
Symptomatik bei Verkalkungen	20
Symptomatik bei Begleithypoparathyreoidismus	22
VII. Kasuistik	25
A) Anamnese	25
B) Morphologische Untersuchungen	33
1) Pathologisch-anatomischer Befund	34
2) Histopathologischer Befund	35
3) Semidünnschnittbefunde	38
4) Elektronenmikroskopischer Befund	39
VIII. Diskussion	44
IX. Zusammenfassung	50
X. Literaturverzeichnis	51

I. Einleitung

Die ersten ausführlichen Untersuchungen über symmetrische Verkalkungen im Gehirn wurden 1930 von FAHR durchgeführt. Er fand bei einem Patienten mit Steifigkeitsgefühl in den Gliedern und Krampfscheinungen, ähnlich einer Tetanie, Kalkablagerungen in den Gefäßwänden, vorwiegend der weißen Substanz unter geringer Beteiligung der Stammhirnkerne.

In den späteren Jahren findet man im pathologisch-anatomischen Schrifttum häufig Berichte über ähnliche Kalkablagerungen in den Gefäßschichten der basalen Ganglien, besonders im Striatum und im Nucleus dentatus. (FRITZSCHE 1930; ERBSLÖH und BOCHNIK 1957; BEYME 1945) Diese Veränderungen werden seit dem Erstautor als "Fahrsche Erkrankung" (Morbus Fahr) bezeichnet. Allerdings liegen schon frühere ähnliche Beobachtungen von PICK (1902), SCHNABEL (1923) und OSTER-TAG (1929) vor.

Es zeigte sich bei den verschiedenen Untersuchern, daß die Verkalkungen immer wieder gleiche Lokalisationen bevorzugen. Jedoch liegt diesem eigenartigen Krankheitsbild keine festumrissene nosologische Einheit zugrunde. Es handelt sich vielmehr um ein vorwiegend pathologisch-anatomisches Syndrom. Die meisten Untersucher bedienten sich daher deskriptiver Bezeichnungen. BEYME (1945) und andere prägten den Begriff der "diffusen, symmetrischen Kalkablagerungen im Gehirn", BOCHNIK (1950) spricht von "symmetrischen Kalkneurogelierungen", von FAHR (1930) stammt die Bezeichnung "idiopathische, nicht arteriosklerotische Gefäßverkalkung" und von SPATZ der Begriff "Pseudokalk" für den organischen Bestandteil der Konkreme, der sich inzwischen eingebürgert hat. Aus klinischer Sicht trennte DINKEL (1967) die typischen, röntgenologisch sichtbaren Stammhirnverkalkungen unter der Bezeichnung "klassische, cerebrale Kernkalzinose" von anderen intrakraniellen Verkalkungen ab.

Die Natur der Verkalkungen ist soweit aufgeklärt, daß es sich um zwei verschiedene Bestandteile handelt, die sich strukturell und histochemisch voneinander unterscheiden. Bei dem Pseudokalk als organische Matrix der Kalkablagerungen handelt es sich um eine kolloidale Substanz, die von JELLINGER und SUMMER (1960) als Mucopolysaccharidkomplex identifiziert wurde, während der Kalk mit großer Wahrscheinlichkeit als stabiler kristalliner Calcium-Komplex vorliegt. Histochemisch handelt es sich vermutlich um Hydroxylapatit (ERBSLÖH und BOCHNIK 1957).

Die pathogenetischen Mechanismen der ablaufenden Prozesse sind noch nicht vollkommen geklärt, zumal symmetrische intracerebrale Verkalkungen bei sehr verschiedenen Erkrankungen auftreten können und nicht absolut krankheitsspezifisch sind. Der Pseudokalk leitet zwar den pathologischen Prozeß ein, diese Substanz ist aber noch nicht als eindeutig pathologisch zu bezeichnen, da sie auch bei gesunden, im jugendlichen Alter Verstorbenen, gefunden wird. Der Pseudokalk, der sich an den bindegewebigen Strukturen der Kapillaren und kleineren Gefäße bildet und von ERBSLÖH und BOCHNIK (1957) als "scheinbar autochthones abnormes Gel" bezeichnet wird, stellt anscheinend nur die 1. Stufe einer komplexen Gewebsreaktion dar, der als 2. Stufe die Verkalkung folgt. Als 3. Stufe kommt sehr selten die Verknöcherung vor. Obwohl es sich um zwei verschiedene Prozesse handelt, bilden Pseudokalk- und Kalkkonkrementbildung doch ein gemeinsames Syndrom.

Bezüglich der Pathogenese dieser Ablagerungen bleibt in der Literatur vor allem ein Problem offen: Es ist die Frage zu klären, in welchen Bereichen sich die Kalkkörperchen abscheiden, ob es sich nur um einen gefäßabhängigen Prozeß handelt, oder ob die Konkremeente auch frei im Gewebe entstehen können.

Im Laufe unserer elektronenmikroskopischen Untersuchungen wurde außerdem die Frage diskutiert, ob der Kalk nicht möglicherweise schon primär bei der Entstehung der Kalkablagerungen eine Rolle spielt, ohne daß Pseudokalk als organische Matrix präformiert sein muß.

Diese Fragen sollen in unserer Arbeit anhand von elektronenmikroskopischen Untersuchungen und mit Hilfe der Semidünnschnitte untersucht werden. Beide Untersuchungsmethoden sind in der Literatur in Bezug auf die intracerebralen Verkalkungen noch nicht angewendet worden.

Unsere Analysen stützen sich auf das Krankheitsbild einer Patientin, bei der wahrscheinlich schon seit der Kindheit ein latenter Hypoparathyreoidismus bestand, die in Abständen von Jahren mehrfach klinisch beobachtet wurde und im Jahre 1970 verstarb und obduziert wurde.

II. Verschiedene intracerebrale Verkalkungsformen

Symmetrische und unsymmetrische intracerebrale Verkalkungen können bei sehr verschiedenen Erkrankungen auftreten und sind nicht absolut krankheitsspezifisch. Diese sind nach ihrer Struktur, Form und Genese außerordentlich mannigfaltig.

a) Disseminierte, unsymmetrische Verkalkungen

Es gibt kaum eine Form eines raumfordernden intracerebralen Prozesses, bei dem eine Verkalkung nicht vorkommen könnte. In einem mehr oder weniger hohen Prozentsatz können alle tumorösen Prozesse Kalkeinlagerungen zeigen (SIEDSCHLAG 1964).

Bei den nicht tumorösen Raumforderungen sind es vor allem chronische subdurale Hämatome, intrakranielle Blutungen, Tuberkulome, Hirnabszesse und die Parasitosen Zystizerkose, Ecchinokokkose und Toxoplasmose (SIEDSCHLAG 1964, DINKEL 1967). Grundsätzlich können die meisten cerebralen Veränderungen, die mit Verkalkungen einhergehen, auch die Stammganglien betreffen. Die genannten Hirnaffektionen und ihre Kalzifizierung unterscheiden sich aber von den symmetrischen intrakraniellen Verkalkungen durch ihr disseminiertes, unsymmetrisches Auftreten (DINKEL 1967).

b) Symmetrische Verkalkungen

Geringe Grade perivaskulärer Ablagerungen in den Stammganglien in Form eines Mucopolysaccharidkomplexes (JELLINGER 1960) wie auch von z. T. verkalkten Konkrementen bei einem wechselnden Eisengehalt (SPATZ 1922) finden sich häufig als klinisch bedeutungsloser neuroanatomischer Nebenfund bei einer großen Anzahl von Obduktionen.

1) Kryptogenetische Form

Zu den selbständigen cerebralen Krankheitsprozessen, die mit

symmetrischen Kalkablagerungen einhergehen können, gehören Hirnaffektionen, bei denen sich mehr oder weniger schwere Konkreme entwickeln, ohne daß ein lokalisatorischer oder ursächlicher Zusammenhang erkennbar ist. So beobachtet man diffuse symmetrische Kalzifizierungen nach Enzephalitiden, bei Encephalomyelitis disseminata, Querschnittsmyelitis, amaurotischer Idiotie, Lues cerebri und intrakraniellen Tumoren sowie bei Systemdegenerationen des Zentralnervensystems (ERBSLÖH und BOCHNIK 1957). Gelegentlich ist die intrakranielle symmetrische Verkalkung mit Mikrocephalie und anderen Mißbildungen oder dysplastischen Störungen vergesellschaftet (LEVIN 1961, DINKEL 1967). PALUBINSKAS und DAVIES (1959) sahen Kalkablagerungen in den Stammganglien bei Sturge-Weberscher Erkrankung. JELLINGER und SUMMER (1960) beschrieben erstmalig das Zusammentreffen einer Neuro-myelitis optica mit schweren progressiven symmetrischen Pseudokalk- und Kalkablagerungen. Zuweilen findet man Schwachsinn ohne sonstigen anatomischen Defekt mit intracerebralen Verkalkungen vergesellschaftet (FRITZSCHE 1935).

Diese kryptogenetische Form der Kalkablagerungen unterscheidet sich von den anderen symmetrisch auftretenden Formen nur durch das zufällige Zusammentreffen mit einer anderen, auch klinisch meist dominierenden Erkrankung des Zentralnervensystems.

2) Symptomatische Form

Die rein symptomatischen sekundären symmetrischen Ablagerungen am Ort primärer Gewebsschäden wie Nekrosen und narbigen Veränderungen durch Hypoxämie, chronische entzündliche Prozesse, Angiomatosen und Amyloidose des Gehirns geben zwar oft wichtige Hinweise auf die pathogenetischen Voraussetzungen der Entstehung der Konkreme, sind aber mit den selbständigen cerebralen Krankheitsprozessen, die mit diffusen symmetrischen Verkalkungen einhergehen, nicht wesensgleich. Dieser Gruppe gehören wenige Er-

krankungen an, wie die Hallervorden-Spatzsche Erkrankung, die regelmäßig Verkalkungen im Pallidum und in der Substantia nigra aufweist, sowie die Paralysis agitans, der postencephalitische Parkinsonismus und die Encephalitis epidemica mit bevorzugter Kalzifizierung der Stammganglien (ERBSLÖH und BOCHNIK 1957). Auch bei der Wilsonschen Erkrankung und bei chronischer Blei-encephalopathie sind striopallidäre Ablagerungen beschrieben worden (MÜNTER 1968). Die connatale Toxoplasmoseencephalitis kann ebenfalls Stammganglienverkalkungen hinterlassen (PALUBINSKAS und M. 1959, BENNET et al. 1959).

Diese hauptsächlich subcortical lokalisierten Affektionen lassen vermuten, daß ein entzündlicher dystrophischer oder zumindest ein mit Permeabilitätsstörungen einhergehender Prozeß die Kalzifizierung begünstigt (BEYME 1945). Jedoch lassen sich hieraus keine Aussagen über bestimmte pathogenetische Mechanismen machen.

3) Wahrscheinlich endokrin bedingte Form

Sekundäre Verkalkungen sieht man auch bei zwei verschiedenen Gruppen endokriner Krankheitsbilder, nämlich bei chronischen Funktionsdefekten der Nebenschilddrüse einerseits und bei Schilddrüseninsuffizienz andererseits (ERBSLÖH und BOCHNIK 1957). Eine deutliche Häufung intrakranieller Verkalkungen bei Hypoparathyreoidismus haben BENNET et al. (1959) und viele andere Autoren beschrieben (siehe S. 17).

4) Sporadische und familiäre Form

Aber auch ohne faßbaren metabolischen Defekt und ohne Zusammenhang mit irgendwelchen Erkrankungen kommen symmetrische Kalkablagerungen im Gehirn vor, die idiopathisch auftreten. Hier sind in den letzten Jahren mehrere Fälle mit familiärer Häufung beschrieben worden.

FRITZSCHE berichtete 1935 als erster über röntgenologisch nachgewiesene Verkalkungen der basalen Ganglien bei drei Geschwistern, die klinisch die Symptome von geistiger Retardierung, Sprachstörung, Parkinson sine agitatione und epileptiformen Krämpfen aufwiesen. Ähnliche Kasuistiken beschrieben SCHLAFFROTH (1958), PALUBINSKAS u. M. (1959), BABBIT (1968) und PILLERI (1966). NICHOLS et al. (1961) wiesen Störungen des Calcium-Metabolismus in einer Familie über drei Generationen nach und fanden neunmal typische Stammganglienverkalkungen. Sie waren nur z. T. mit Hypoparathyreoidismus kombiniert, ein anderer Teil der hypocalcämischen Familienmitglieder zeigte keine Verkalkungen und schließlich fanden sich in der gleichen Familie auch solche ohne klinische Symptomatik.

III. Pathomorphologie der Verkalkungen

Unabhängig von der Ätiologie der einzelnen Erkrankungen ist die Lokalisation der intrakraniellen symmetrischen Verkalkungen ungewöhnlich uniform. Auch bestehen zwischen den leichten, klinisch stummen und den schweren progressiven Formen weder qualitativ histochemische noch histologische Unterschiede (ERBSLÖH und BOCHNIK 1957, KALAMBOUKIS et al. 1962).

Als Prädispositionsstellen der symmetrischen Kalkablagerungen im Gehirn gelten beim Menschen und auch beim Tier der Globus pallidus, Nucleus dentatus, Kleinhirnrinde, und in fortgeschrittenen Fällen ist die weiße Substanz des Capsula-interna-Gebietes befallen (LIEBALDT und DESCALZO 1963).

Grundsätzlich kann man jedoch von einem fast ubiquitären Vorkommen der Verkalkungen sprechen, wobei bestimmte Gebiete häufiger, z. T. regelmäßig betroffen sind. Man findet in diesen Bereichen eine stoppelbart- oder sandpapierartige Beschaffenheit der Schnittfläche, die den hervorragenden Kalkscheiden der kleinen Hirngefäße entsprechen (WECHSLER 1962, KALAMBOUKIS 1962).

Offenbar besteht eine lokale Disposition zur Verkalkung des Hirngewebes, die artunspezifisch ist, und auch bei Tieren beobachtet wurde. Diese lokale Disposition wird wahrscheinlich durch familiäre, endogene Faktoren verstärkt (ERBSLÖH und BOCHNIK 1957, PILLERI 1966). Den Kalkablagerungen geht eine Verdickung und Quellung sowie Hyalinisierung der Gefäßwände voraus. Diese Tatsache war bereits FAHR bekannt. Nach seinen Beobachtungen sind an diesem Prozeß sowohl Arterien als auch Venen, vorzugsweise aber die Arterien beteiligt. In späteren Untersuchungen beschrieben WECHSLER (1962), PILLERI (1966) und andere Autoren (JELLINGER u. M. 1960, NORMAN und URICH 1960 und KALAMBOUKIS u. M. 1962), daß die Abscheidungen hauptsächlich Media und Adventitia der kleineren und mittleren Hirngefäße

betreffen. Der Prozeß kann in fortgeschrittenen Fällen auch die Intima befallen, indem diese zerstört und in eine homogene Masse umgewandelt wird. Sämtliche Übergänge bis zur Ausbildung vollkommener Gefäßverkalkungen mit Verschuß des Lumens sind zu beobachten. LEVIN et al. (1961) kamen durch eine Frontallappenbiopsie bei einem ihrer Patienten zu ähnlichen Befunden. Hierbei wurden außer den Gefäßverkalkungen auch frei im Gewebe liegende Kalkabscheidungen gefunden, von denen auch an anderer Stelle berichtet wird. (WECHSLER 1962, NORMAN und URICH 1960). Bei genauerer histologischer Untersuchung stellten jedoch ERBSLÖH und BOCHNIK (1957) fest, daß auch diese Konkreme an das Gefäßsystem bzw. den perivaskulären Raum gebunden sind. Sie entstehen wahrscheinlich dadurch, daß sie sich von der Gefäßwand aus in das Hirngewebe hineinentwickeln und so einen gefäßunabhängigen Eindruck erwecken.

Sämtliche Kalkablagerungen zeigen sich mikroskopisch als kokken-, korallen- oder tropfenförmige Gebilde, teils sind sie perlschnurartig aneinandergereiht oder zeigen stachelähnliche Strukturen (ERBSLÖH und BOCHNIK 1957).

WECHSLER (1962) beschreibt Gefäßwandfibrosen, Hyalinosen und Arteriolonekrosen und miliare, oftmals thrombosierte Aneurysmen. Bei seinem Fall ist jedoch zu erwähnen, daß der Patient außer den symmetrischen intracerebralen Verkalkungen auch an einer malignen Hypertonie litt, die letztlich zum Tode führte. Diese Kasuistik ist insofern interessant, als sie einen Beitrag zur Klärung der Pathogenese liefert. Er beobachtete nämlich in den perivaskulären Räumen im Gebiet der Pseudokalk- und Kalkablagerungen eine teils eiweißreiche, teils eiweißarme Exsudatbildung und sah hier an den hyalinotisch und nekrotisch veränderten Gefäßen die ersten Anzeichen für eine beginnende Abscheidung von Pseudokalkkonkrementen in Form von staubförmigen und feingranulären Ablagerungen im Adventitiabereich.

LIEBALDT und DESCALZO (1963) berichten über einen histologisch ähnlich erscheinenden Fall. Sie sahen ausgedehnte Erweichungen teils

als Folge eines chronischen perivaskulären Ödems, teils infolge einer Gefäßwandhyalinose. Histochemisch handelte es sich um Eisenkalkkörperchen. Die Gewebsspalten waren durch Pseudokalk-Eisenniederschläge und Eisen- und Kalkinkrustationen verlegt. Die Konkreme waren in den Ablagerungsgebieten teilweise so dicht angeordnet, daß sie das Hirngewebe komprimierten und auf diese Weise zur Bildung von Konglomeraten, den sog. Hirnsteinen führten, die klinisch zur Annahme einer Pseudotumorsymptomatik Anlaß geben können. Das umgebende Hirngewebe wurde durch Kompression geschädigt, es kam zur Druckatrophie. Eine entzündliche Reaktion wurde nirgends gesehen (LIEBALDT und DESCALZO 1963, PARNITZKE 1961).

Vom histologischen Bild her besteht kein Zweifel darüber, daß die befallenen Strukturen bei der Ablagerung von Pseudokalk ausschließlich den Kapillaren und den perivaskulären Räumen entsprechen, also mesenchymalen Ursprungs sind (ERBSLÖH und BOCHNIK 1957). Neuroektodermale Gewebsbestandteile spielen als Gerüst- und Grundsubstanzen für die primäre Abscheidung von Pseudokalk keine Rolle. Dies wird durch die geringe Beteiligung von Nerven- und Gliagewebe verdeutlicht. Es tritt höchstens reaktiv eine leichte Vermehrung der Gliazellen und eine geringe Abnahme der Ganglienzellen auf (JELLINGER 1960). Kalkablagerungen werden in beiden Zellarten nicht gefunden (KALAMBOUKIS et al. 1962). Erst später werden sie sekundär infolge von Konkrementkompression, Ernährungsstörung, Anoxie oder Ödem geschädigt. LIEBALDT und DESCALZO (1963) sind daher der Ansicht, daß der "Reiz der Noxe", der den Verkalkungen zugrunde liegt, für alle Gliaarten unschwellig ist, so daß es nicht zu einer "Fremdkörperreaktion" kommen kann. Sie beurteilen somit den Verkalkungsprozeß als unspezifische Reaktion des Mesenchyms auf bisher unbekannte Noxen.

Grundsätzlich ist hier jedoch zu betonen, daß bereits in dem Prozeß der Pseudokalkbildung nur das morphologische Substrat eines pathologischen Stoffwechselvorganges sichtbar wird, der seinen Anfang wahr-

scheinlich im humoralen Bereich nimmt (LIEBALDT und DESCALZO 1963). In Bezug auf die Verknöcherung gleicht dieser Prozeß in anatomischer Sicht den Vorgängen bei der ortho- und heterotopen Knochenbildung als einer selbständigen mesenchymalen Gewebsleistung.

Synoptisch lassen sich also nach ERBSLÖH und BOCHNIK (1957) zwei Formen der Pseudokalk- und Kalkablagerungen unterscheiden:

1) Scheinbar spontane bzw. primäre Pseudokalkablagerungen in morphologisch intaktem Hirngewebe.

Hierzu gehören die Pseudokalk- und Kalkablagerungen im Bereich der Kapillaren des Gehirns und die durch Wachstum und Konfluieren entstandenen Konglomerate. An den mittleren und kleineren intracerebralen Gefäßen beginnt der Prozeß an den bindegewebigen Strukturen (Kollagen, elastische und Muskelfasern) von Media und Adventitia. Nicht selten beobachtet man hier Ring- und Schichtbildungen in der Gefäßwand, wobei die Intima sehr lange erhalten bleibt. Als Endzustand sieht man homogene starre Gefäßbildungen, die bei stärkerer Beteiligung der Adventitia nach außen unregelmäßig begrenzt sein können.

2) Sekundäre Pseudokalkablagerungen im Bereich unvollständiger Nekrosen oder geschädigten und morphologisch veränderten Hirngewebes.

Speziell kommen diese als Begleiterscheinung neuroektodermaler Gewebsschäden vor. Sie können geschädigte Ganglienzellen umgeben oder auch scheinbar frei im Gewebe ausfallen.

Zu diesen Läsionen gehören durch Anoxie partiell erweichte Rindenbezirke und entzündliche Gewebsschäden sowie isolierte Pseudokalkablagerungen in geschädigten Ganglienzellen ohne Veränderung des umgebenden Gewebes bei allen möglichen Parenchymschäden. BOCHNIK nennt diese im Bereich von Nekrobiosen entstandenen Ausfällungen "Nekrosekalk". Dieser unterscheidet sich von den primären Abscheidungen durch seine Resorbierbarkeit (BOCHNIK 1953).

Die dystrophischen sekundären Pseudokalkkonkremente sind von anderen

Sekundärausfällungen im Bereich bereits bestehender Eiweißabscheidungen abzugrenzen. Hierher gehören die auf dem Boden pathologischer Eiweißstrukturen im Gehirn entstandenen Konkreme, wie sie bei Amyloidose, paraproteinämischen Erkrankungen oder senilen Plaques sowie in schwer geschädigtem und nekrotischem Gewebe anzutreffen sind. Sie können direkt verkalken oder durch Pseudokalk ersetzt werden.

IV. Pathophysiologie der Verkalkungen

Unter bisher weitgehend unbekannten Umständen erlangt der Prozeß der Pseudokalkabscheidung zunehmende Intensität und Ausdehnung, so daß vielfach von einer kryptogenetischen, schweren, progressiven Pseudokalk- und Kalkablagerung im Gehirn gesprochen wird (ERBSLÖH und BOCHNIK 1957). Die Stellung des Pseudokalkes als organische Matrix führt zu Überlegungen über die Entstehungsmöglichkeiten, die sich aus den verschiedenen pathophysiologischen Umständen ergeben.

Viele Autoren (FAHR 1930, BEYME 1945, ERBSLÖH und BOCHNIK 1957) legen den genannten Veränderungen kolloidchemische Störungen zugrunde. Bei diesen kommen verschiedene Mechanismen in Betracht. Einerseits können die primär gebildeten kolloidalen Körper durch Grundsubstanzänderungen am Bindegewebe (SCHALLOCK 1955), Neuroglierungen (BOCHNIK 1950) oder andere Prozesse entstehen oder aus dem Blut stammen (LIEBALDT u. M. 1963). Andererseits könnte es sich um ein Produkt aus einer Antigen-Antikörper-Reaktion handeln (LIEBALDT u. M.). OSTERTAG (1929) vertrat die Auffassung, daß die im Grenzbereich der Gefäßwand aufeinandertreffenden Diffusionsströme Anlaß zu "Entmischungsvorgängen" geben könnten. Solche Entmischungen werden vielleicht durch pathologische Plasmazusammensetzungen, endo- und exogen bedingte Permeabilitätsänderungen sowie durch Sauerstoff- und Glukosemangelzustände unterstützt. Dysproteinämische Faktoren wurden jedoch in der Literatur bezüglich der Pathogenese der Pseudokalkbildung nicht weiter diskutiert, obwohl nach SCHRADER (1961) der Ablauf der üblichen Bluteiweißreaktionen, Dispersionsgrad, Labilität und Ionisation der Proteine, der Gehalt des Plasmas an stabilisierendem Albumin und die Lipoidbestandteile eine bedeutende Rolle spielen könnten. Alle diese Faktoren weisen auf eine mögliche Abhängigkeit von der Permeabilität der Gefäßwände bei den idiopathischen Gehirngefäßverkalkungen hin, da die Schrankenfunktion auch von der

qualitativen Zusammensetzung des Gefäßinhaltes beeinflußt wird. Auch Viskositätsänderungen der Grundsubstanz könnten von Bedeutung sein, wodurch Fällungs- und Präzipitationsvorgänge oder Entmischung begünstigt werden (SCHALLOCK und SCHMIDT-MATHIESSEN 1955).

Nach BEYME (1945) kann die initiale Bildung des Pseudokalkes, d. h. der initiale kolloidale Entmischungsprozess offenbar bereits durch einfache pH- und Elektrolytverschiebungen oder durch das Zusammenreffen von Hydrosolen mit verschiedener elektrischer Ladung ausgelöst werden. In diesem Zusammenhang kommt dem so häufig bei cerebralen Verkalkungen beobachteten Hypoparathyreoidismus und seiner Tendenz zur Calcium-Retention sicherlich eine größere Bedeutung zu, als bisher klinische und blutchemische Befunde zeigten, da das ionisierte Calcium selten bestimmt wurde.

WECHSLER (1962) legt das Schwergewicht auf die Permeabilitätsstörungen der Hirngefäße bei eiweißreichen Exsudationen, während ERBSLÖH und BOCHNIK (1957) Strukturveränderungen (Verdichtungen) des mesenchymalen Stromabettes und die damit verbundene Behinderung des Stoffaustausches zwischen Blut und Gewebe für entscheidend halten. Diese Ansicht hat mit anderen Hypothesen die Auffassung gemein, daß Stoffwechselprodukte und ortsständige Zellelemente von entscheidender Bedeutung sind, indem sie die Gewebsflüssigkeit durch Neuroglierungen (BOCHNIK 1950) oder kolloidale Entmischung (BEYME 1945) zum Ausgangsmaterial des Pseudokalkes werden lassen. Entsprechend den dargestellten Befunden über die Kolloidnatur des Pseudokalkes kann man sich die Beladung mit Kalk, Eisen und Kupfer als einen Absorptions- und Diffusionsvorgang vorstellen, wie es BEYME postulierte. Andererseits vertritt BOCHNIK die Auffassung, daß hier eine komplexe mesenchymale Gesamtleistung vorliegt, bei der auch enzymatische Prozesse eine Rolle spielen. So ist die saure Phosphatase hauptsächlich in den Nervenzellen enthalten, während die alkalische Phosphatase ihre größte Aktivität im Bereich der Kapillaren und Bindegewebszellen, also auch im Bereich der Kapillarendothelien und der Adventitia entfaltet.

Beteiligung anorganischer Elemente

Die Rolle des Eisen in diesem Prozeß ist noch nicht geklärt; MÜNTER (1968) behauptet, daß die Verkalkungen regelmäßig Eisen enthalten und nur gelegentlich Calcium. BABBIT' et al. (1959) haben bei ihrem familiären Fall von intracerebralen Gefäßverkalkungen nur von Ferrokalzinosis gesprochen. Das Zusammentreffen der beiden Elemente ergibt sich vielleicht aus der von LIEBALDT und DESCALZO (1963) gemachten Beobachtung, daß die primären Prädilektionsgebiete der Pseudokalk- und Kalkablagerungen im Gehirn den Zentren mit dem größten Eisen- (Globus pallidus, Substantia nigra, Nucleus ruber) und Kupfergehalt (Cerebellum) entsprechen.

Auch die Frage, in welcher Verbindung der Kalk in den Konkrementen vorliegt, ist noch nicht eindeutig geklärt. BEYME (1945), SCHIFFER (1961) und andere Autoren haben einen stabilen kristallinen Calciumkomplex in Form von Hydroxylapatit nachgewiesen. Diese Meinung wird heute allgemein vertreten, obwohl aus anderen Untersuchungen von RAAFLAUB (1961) über die Basizität der Knochenmineralien hervorgeht, daß wahrscheinlich eher ein tertiäres Phosphat vorliegt.

Die histologischen und enzymatischen Untersuchungen sprechen zumindest dafür, daß es sich im Grunde wohl um ein der physiologischen Knochenmineralisation gleichartiges Geschehen handelt. Man ist heute der Auffassung, daß die Kalkkonkrementbildung des Gehirns entsprechend der Kalzifizierung des Knochens eine aktive Gewebsleistung darstellt (LIEBALDT und DESCALZO 1963). Andererseits sind wahrscheinlich zur orthotopen und heterotopen Knochenbildung zusätzlich zellig-faserige Proliferationsleistungen des Bindegewebes erforderlich. Daß es bei den idiopathischen Hirngefäßverkalkungen nur selten zur Knochenbildung im Bereich der Verkalkung kommt, läßt sich mit der meist fehlenden Proliferationstendenz erklären. Die Gewebsfreundlichkeit der Reaktionsprodukte läßt eine endogene Entstehung unter Mitwirkung enzymatischer Fehlsteuerungen vermuten und zeigt sich in der fehlenden

Fremdkörperreaktion in der Umgebung der Kalkablagerungen (LIEBALDT und DESCALZO).

Beteiligung organischer Substanzen

Was die stoffliche Zusammensetzung des Pseudokalkes betrifft, so nehmen JELLINGER und SUMMER (1960) nach neueren histochemischen Untersuchungen einen Polysaccharid-Protein-Komplex mit einem hohen Gehalt an hochpolymerisierten, vorwiegend protein-gebundenen sauren Mucopolysacchariden an. Diese Untersuchungen stützen die von ALT-SCHULER und ANGEVINE (Zit. nach JELLINGER u. M.) entwickelte Vorstellung, wonach im perikapillären Raum saure Mucopolysaccharide mit basischen Proteinen präzipitiert werden können. Aus dem Fehlen polarisationsoptischer Phänomene geht weiter hervor, daß in dem Polysaccharid-Protein-Komplex "Pseudokalk" keine submikroskopischen Strukturen vorliegen. Dieser Befund stimmt z. T. mit den Vorstellungen von der gallertähnlichen Struktur des Pseudokalkes überein, welche für die Ablagerungsbedingung von Bedeutung erscheint. Der stoffliche Aufbau der Konkreme und ihre enge Beziehung zum Gefäßapparat, insbesondere zu den Kapillaren und Arterien, lassen immerhin an eine Fällung aus den Stoffaustauschprodukten zwischen Blut und Hirngewebe denken (JELLINGER und SUMMER).

V. Stammganglienverkalkung in Kombination mit Hypoparathyreoidismus

Anhand der in der Literatur beobachteten Fälle ist es wahrscheinlich, daß der Hypoparathyreoidismus nur eine von mehreren metabolischen Erkrankungen darstellt, die eine Ablagerung von Kalkkonkrementen in und um die kleinen cerebralen Gefäße verursachen (KALAMBOUKIS u. M. 1962) oder sie zumindest begünstigen (ERBSLÖH und BOCHNIK 1957). In der Mehrzahl der Fälle - nach BENNET et al. (1959) sind es insgesamt 66 % - konzentrieren sich die Stammganglienverkalkungen jedoch auf das Krankheitsbild des Hypoparathyreoidismus und Pseudo-Hypoparathyreoidismus (NORMAN u. M. 1960, DINKEL 1967). Dabei treten die Verkalkungen erst nach einer längeren, Jahre bis Jahrzehnte dauernden Latenzzeit nach Manifestation des Hypoparathyreoidismus in Erscheinung (JESSERER 1964).

Die Häufigkeit der Stammganglienverkalkung beträgt beim idiopathischen Hypoparathyreoidismus nach CHAPTAL (1959) et al. 30 %, nach BENNET et al. 53 %, bei den von DANOWSKI (1960) untersuchten Fällen 22 %. Beim Pseudo-Hypoparathyreoidismus weisen nach BENNET et al. 45 % intracerebrale Verkalkungen auf, nach DANOWSKI sind es 42 %. BRONSKI und M. (1958) kommen zu ähnlichen Ergebnissen. Beim Pseudo-Pseudo-Hypoparathyreoidismus fand DANOWSKI in 6 % der Fälle intrakranielle Verkalkungen. Auch beim postoperativen Hypoparathyreoidismus sind Stammganglienverkalkungen beobachtet worden (SIGLIN 1947, JESSERER 1964, DANOWSKI et al.).

Vermutlich steht die größere Neigung zu diesen Verkalkungen bei der spontanen Form des Hypoparathyreoidismus mit dem frühen Alter der Manifestation und der langen Dauer der Phosphor-Calcium-Störung in Zusammenhang (DANOWSKI u. M. 1960). WAGNER (1962) vertritt die Auffassung, daß die Kalkeinlagerungen Folge der Mineralstoffwechselstörung sind. Neben den Veränderungen im Elektrolyt-Haushalt dürften auch noch andere Faktoren eine Rolle spielen, da die Kalzifi-

kation der Stammganglien bei parathyreopriver Tetanie sehr selten ist. Jedoch erklärt JESSERER (1964) diese relative Seltenheit beim postoperativen Typ damit, daß die Behandlung der Hypocalcämie bei den meisten Fällen sehr rasch nach ihrem Auftreten einsetzt, und somit die Latenzzeit bis zur Verkalkung nicht zur Verfügung steht.

Beim Pseudo-Hypoparathyreoidismus nimmt man heute allgemein eine genetische Störung an (O' MALLEY 1968, STEINBACH u. M. 1966). Wahrscheinlich sind einige unabhängige Gene in verschiedenem Ausmaß betroffen, so daß verschiedene Typen von Abnormitäten entstehen, die auch das Auftreten des Pseudo-Pseudo-Hypoparathyreoidismus erklären könnten. Nach STEINBACH und YOUNG soll der Pseudo-Hypoparathyreoidismus drei unabhängige genetische Bestandteile besitzen:

- 1) Skelettanomalien (kurze Metakarpalen, Minderwuchs)
- 2) Weichteilverkalkungen
- 3) Abnorme Calciumwerte im Serum.

Beim Pseudo-Pseudo-Hypoparathyreoidismus fehlt die Hypocalcämie, so daß eine inkomplette Penetranz der veränderten Gene angenommen wird.

Diese von STEINBACH und YOUNG aufgestellte Hypothese wird durch die Feststellung gestützt, daß nach DUDLEY (1970) und PALUBINSKAS und DAVIES (1959) beide Typen familiär auftreten bzw. ineinander übergehen können: der Pseudo-Hypoparathyreoidismus ist eine Erkrankung des Kindesalters, während der Pseudo-Pseudo-Hypoparathyreoidismus vornehmlich bei Erwachsenen gefunden wird. Somit vertreten diese Autoren die Auffassung, daß beide Erkrankungen gleichen Ursprungs sind. Stoffwechselsituationen wie Wachstumsphasen oder Schwangerschaft, die eine temporäre Hypocalcämie verursachen können, begünstigen eventuell bei bestehenden genetischen Aberrationen die Manifestation dieser Krankheitsbilder.

PALUBINSKAS und DAVIES (1959) berichten über einen Fall, bei dem der Patient spontan vom Status des Pseudo-Hypoparathyreoidismus zum

Pseudo-Pseudo-Hypoparathyreoidismus gewechselt zu haben schien, und zwar in der Phase, in der die Verkalkungen der Stammganglien röntgenologisch sichtbar wurden.

Aufgrund von familiären Untersuchungen dieser Autoren ist es fast sicher, daß die beiden Erkrankungen durch ähnliche oder identische Abnormitäten begründet sind.

Die Stammganglienverkalkungen bei einigen Patienten mit normocalcämischen Pseudo-Pseudo-Hypoparathyreoidismus könnten also als Folge eines hypocalcämischen Pseudo-Hypoparathyreoidismus im Kindesalter angesehen werden. Somit wäre die Entwicklung der Verkalkungen an diese Phase gebunden. Ein rezessiver Erbmodus kann anhand der Untersuchungen von Verwandten angenommen werden (DUDLEY 1970, O' MALLEY 1968).

DINKEL (1967) lehnt einen Zusammenhang zwischen Pseudo-Kalkablagerungen und Hypoparathyreoidismus ab, da erstere viel zu häufig vorkommen und die Unterfunktion der Epithelkörperchen doch eine seltenere Erkrankung darstellt. Calcium-Apatit kommt dagegen in so hohem Maße in Kombination mit Hypoparathyreoidismus vor, daß immerhin eine gemeinsame übergeordnete Ursache für das gestörte Calcium-Phosphat-Gleichgewicht im Blut und für die Kalkablagerungen in den Basalganglien diskutiert werden muß. Nach Meinung DINKELS sollte man aber ganz allgemein von einem gestörten Calcium-Metabolismus und nicht von einem Hypoparathyreoidismus sprechen, denn die Unterfunktion der Epithelkörperchen - der Hypoparathyreoidismus im strengeren Sinne - kann für die Kalkablagerungen keine ätiologische Rolle spielen, da diese in völlig gleicher Form beim Pseudo- und Pseudo-Pseudo-Hypoparathyreoidismus auftreten, bei denen keine Unterfunktion der Epithelkörperchen besteht.

VI. Symptomatik bei intrakraniellen symmetrischen Verkalkungen und Hypoparathyreoidismus

In der Kombination von cerebralen Verkalkungen, Hypoparathyreoidismus und neurologischen Störungen zeigt sich ein ausgesprochen vielseitiges Bild. In mehreren Familien kamen alle möglichen Variationen vor (PALUBINSKAS und DAVIES 1959; NICHOLS et al. 1961). Einerseits fanden sich Verkalkungen ohne neurologische Ausfallerscheinungen und ohne Hypoparathyreoidismus, andererseits gab es aber auch Fälle von intracerebralen symmetrischen Verkalkungen und/oder Hypoparathyreoidismus, die hinsichtlich der neurologischen Störungen asymptomatisch verliefen. Es läßt sich zwischen dem Ausmaß der neurologischen Ausfallerscheinungen und der Stärke der Verkalkungen (LEVIN 1961) bzw. der Höhe der Serum-Calcium-Werte (DIMICH 1967) keine Relation feststellen.

Der Beginn der Verkalkungen und der neurologischen Symptomatik liegt meist im jugendlichen bis mittleren Alter. Das Intervall zwischen dem Auftreten der Verkalkungen und den neurologischen Veränderungen beträgt durchschnittlich 8,5 Jahre (MÜNTER 1968).

Die Symptome wechseln je nach der Lokalisation der Verkalkungsherde und der Ausdehnung der Veränderungen (LEVIN 1961, BASSER 1969), jedoch ist wahrscheinlich nicht allein der Ort der Ablagerungen für die neurologischen Störungen entscheidend, sondern die konsekutive Parenchymschädigung (ERBSLÖH und BOCHNIK 1957).

Die Störungen lassen sich zum großen Teil entsprechenden Gehirnarealen zuordnen:

Symptomatik bei Verkalkungen

- a) Die häufigsten und gravierendsten Symptome als Folge der Stammganglienverkalkung sind die extrapyramidalen Erscheinungen (BASSER 1969, MÜNTER 1968, FRITZSCHE 1935).

Die Symptomatik kann vollkommen das Bild eines Parkinsonismus bieten. FRITZSCHE (1935) und J. J. J. (1964) beschreiben ähnliche Krankheitsbilder mit Verlangsamung, Bewegungsarmut der Glieder, vorgebeugter Haltung, starrer Mimik und verwaschener, leiser Sprache, die ohne weiteres an diejenigen der Parkinson-Kranken erinnern und Ausdruck der Stammganglienverkalkung sein können.

HOSSEIN (1970) beschreibt dauernde choreiforme Bewegungen des Gesichtes, Kopfes und der Extremitäten, die hemiballistischen Charakter hatten. MÜNTER beobachtete sogar chorei-athetotische Bewegungsstörungen. Der Beginn des Krankheitsbildes mit Akinese ist selten, hauptsächlich sind es Hyperkinesen verschiedener Typen mit Tendenz zu erhöhtem Muskeltonus.

Bei großer Ausdehnung der Verkalkungen können zu den extrapyramidalen auch hemi- und paraplegische Störungen hinzukommen. Die Beteiligung der Pyramidenbahn ist pathologisch-anatomisch bei der engen Nachbarschaft der inneren Kapsel zu den Stammganglienverkalkungen leicht zu erklären.

Allerdings wird ein isolierter Befall der Pyramidenbahn nicht beschrieben.

- b) Zu der oben beschriebenen Symptomatik können sich cerebellare Störungen mit Ataxie, Dysmetrie, Koordinationsstörungen und sprachlichen Veränderungen hinzugesellen. Pathologisch-anatomisch entspricht dies den Verkalkungen im Kleinhirn, insbesondere im Nucleus dentatus.

Die Sprachstörung, die für dieses Bild typisch erscheint, ist aber wahrscheinlich nicht nur cerebellaren Ursprungs, sondern gleichzeitig besteht auch eine Läsion der pyramidalen, pallido-striären Areale (IMRE 1960, MÜNTER 1968) sowie bulbäre Veränderungen (ERBSLÖH und BOCHNIK 1957). Die Sprache ist dysarthrisch, verlangsamt, leise, skandiert und oft klobig.

- c) Bei Beteiligung der Großhirnrinde und des Hirnstammes stellt die erhöhte cerebrale Anfallsbereitschaft die am meisten beobachtete Störung dar, vor allem, wenn eine Kombination mit Hypoparathyreoidismus vorliegt. Bei Verkalkungsprozessen ohne hypocalcämische Störungen ist auch der intellektuelle Abbau häufig zu beobachten (BRONSKI 1958, HOSSEIN 1970, FRITZSCHE 1935).

Die Anfallsart kann sehr stark variieren. Es treten kurze Bewußtlosigkeiten, komatöse Zustände, Schlafattacken und fokale Anfälle auf. Am häufigsten werden typische Grand-Mal-Anfälle beobachtet (ROSE 1966, FONSECA 1967). Allerdings muß einschränkend betont werden, daß Anfälle und Demenz nicht nur cortikalen Läsionen zuzuordnen sind, sondern daß hier ebenso subcortikale wie Hirnstammapfektionen in Betracht gezogen werden müssen.

Symptomatik bei Begleithypoparathyreoidismus

Die Komplexität dieses Krankheitsbildes wird noch dadurch kompliziert, daß neben der neurologischen Symptomatik psychotische Zustände auftreten. Diese psychischen Störungen vom exogenen Reaktionstyp treten besonders in Verbindung mit postoperativen Hypoparathyreoidismus auf (ROSE 1966).

So sehr auch die Lokalisation der Kalkablagerungen (Stammganglien, Capsula Interna, Kleinhirn, Großhirnrinde und Hirnstamm) für die Art der Symptomatik entscheidend ist, so muß man doch zu der oben erwähnten Theorie von ERBSLÖH und BOCHNIK (1957) einschränkend sagen, daß sicher nicht nur der durch die Kalzifizierung entstandene organische Parenchymdefekt ausschlaggebend ist, sondern daß wahrscheinlich auch der aktuelle Calcium-Metabolismus eine entscheidende Rolle spielt, da nach Beseitigung der Hypocalcämie die neurologischen, psychotischen und anscheinend dementen Zustände gebessert werden können (MÜNTER 1968, HOSSEIN 1970, BRONSKI 1958).

JESSERER (1964) glaubt, daß bei den Fällen mit Hypoparathyreoidismus die jahrzehntelang bestehende Hypocalcämie im Vordergrund steht, und daß hierin die Ursache für die Progredienz des zunächst funktionellen in eine irreversible organische Hirnschädigung zu suchen ist. Dieses Krankheitsbild bezeichnet er als hypocalcämische Enzephalopathie.

Somit sind auch die Symptome, cerebrale Anfälle und intellektueller Abbau, bezüglich ihrer pathogenetischen Zuordnung zu dem Verkalkungsprozeß oder zum Hypoparathyreoidismus nicht mehr scharf voneinander zu trennen.

FANCONI (1969) lehnt es überhaupt ab, bestimmte klinische Symptome direkt mit der Stammganglien- oder cerebellaren Verkalkung in Verbindung zu bringen.

Es ist nämlich sehr wesentlich, daß sich diese Symptome durch entsprechende Calcium-Therapie besser beeinflussen lassen, als durch antikonvulsive Medikation (FANCONI). Ebenso kann es bei Gabe von Calcium nach Wochen bis Monaten auch wieder zu einer Normalisierung oder zumindest Besserung der EEG-Veränderungen kommen (FANCONI 1969, ROSE 1966).

Nach einer Literaturzusammenstellung von DENKO und KAEHLING (1962) lassen sich auch die psychotischen Zustände in ca. 60 % der Fälle durch therapeutische Normalisierung des Serum-Calcium-Spiegels bessern oder heilen.

Auch die anscheinende Demenz, die so häufig im Zusammenhang mit diesem Krankheitsbild beschrieben wird, zeigt eine gute Beeinflussbarkeit durch Calciumtherapie, so daß man wegen der Reversibilität ein Durchgangssyndrom (WIEK) annehmen muß.

Diese Darlegungen wie auch die des vorhergehenden Kapitels weisen darauf hin, daß differentialdiagnostisch bei symmetrischen intrakraniellen Verkalkungen immer wieder an die Möglichkeit eines Hypoparathyreoidismus gedacht werden muß (LEVIN 1961, WAGNER 1962).

Die Tetanie, als ein Symptom des Hypoparathyreoidismus, ist noch in

diesem Zusammenhang zu erwähnen. Sie ist nicht obligat bei einer Hypocalcämie, jedoch ist eine erhöhte neuromuskuläre Erregbarkeit dennoch meistens nachzuweisen.

Viele Autoren fassen wegen der Komplexität des Krankheitsbildes die Symptome zu Syndromen zusammen: DINKEL (1967) und NICHOLS et al. (1961) nehmen aufgrund ihrer getrennt durchgeführten Untersuchungen und Beobachtungen eine übergeordnete kongenitale Störung an, bei der in erster Linie die Neigung zu cerebralen Anfällen, endokrinen Störungen, Minderwuchs, Oligophrenie und dentato-pallidären Verkalkungen besteht, die genetisch zu einem eigenen Formenkreis verflochten sind. Ein ähnliches Krankheitsbild mit ungefähr gleichem Symptomenkomplex wird von SCHÜPBACH (1949) beschrieben und als hypoparathyreoter Kretinismus bezeichnet. Hierbei wird aber der jahrelang anhaltende Mangel an Calcium als Ursache der Störungen angegeben. Wie bereits erwähnt, bezeichnet JESSERER dieses Syndrom als hypocalcämische Enzephalopathie.

SUGAR (1953) und ROSE (1966) sehen geistige Retardation, Anfälle, psychische Störungen, Papillenödem, cerebrale Kalzifikation und die neurologische Symptomatik nur als Komplikationen des Hypoparathyreoidismus. Sie betonen, daß der Hypoparathyreoidismus an sich keine Epilepsie induziert, daß jedoch die niedrigen Serum-Calcium-Werte bei solchen Patienten Anfälle hervorrufen können, die bereits für eine Epilepsie prädisponiert sind.

VII. Kasuistik

Die Kasuistik, die dieser Arbeit zugrunde liegt, soll im Folgenden ausführlich besprochen werden.

Die Patientin (W. E.), geb. 1915, war bei der Aufnahme in die Neurologische Abteilung des Städtischen Krankenhauses Neukölln 55 Jahre alt. Sie wurde vom 12.5.70 bis zu ihrem Tode am 2.10.70 in unserer Klinik behandelt.

A) Anamnese:

Familienanamnese: Erbbiologische Erkrankungen nicht bekannt. Fünf Kinder, die 1965 untersucht wurden, zeigten bezüglich des Calcium-Stoffwechsels und intracerebraler Verkalkungen keine Normabweichungen.

Eigenanamnese: Außer den üblichen Kinderkrankheiten keine Erkrankungen im Kindes- und Jugendalter bekannt.

Die kindliche Entwicklung verlief normal.

Nach Absolvierung der Volksschule besuchte die Patientin 6 Jahre das Lyceum und beendete ihre Schulzeit mit der mittleren Reife. Nach einer abgeschlossenen Ausbildung als Französisch- und Englischkorrespondentin war sie bis zu ihrer Eheschließung 1936 als Geschäftsführerin tätig.

Gyn. Anamnese: Partus spontan, gesund 1938, 1939, 1942, 1945 und 1947.

Spezielle Anamnese: Nach Angaben der Schwester soll die Pat. schon als junges Mädchen einen körperlich etwas schwerfälligen, verlangsamten und motorisch steifen Eindruck gemacht haben.

1946 stellte sich erstmals eine deutliche klinische Symptomatik in Form von Anfällen mit Bewußtlosigkeit und Steifwerden der Glieder ein. Wegen des Verdachtes eines hirnorganischen Prozesses wurde die Pat. in der Neurologischen Universitätsklinik der Charité, Berlin, untersucht. Dabei soll ein taubeneigroßer verkalkter Hirntumor links temporal diagnostiziert worden sein. Ein operatives Vorgehen wurde damals von der Pat. abgelehnt.

Gleichzeitig wurde aufgrund von laborchemischen Untersuchungen der Verdacht einer Tetanie geäußert, die nach Angaben der Pat. mit "AT 10" behandelt wurde. Danach sind die oben geschilderten Anfälle zunächst nicht mehr aufgetreten. Sie berichtete jedoch über ein bleibendes Steifheitsgefühl im ganzen Körper.

"AT 10" wurde nur unregelmäßig eingenommen, so daß es von 1948 an nach zweijähriger Pause erneut zu Anfällen kam. Es traten tonische Krampfanfälle des ganzen Körpers ohne typische Tetaniezeichen auf, die sich im Jahre ein- bis zweimal wiederholten.

Seit 1960 nahmen Verlangsamung und Steifheit des ganzen Körpers zu.

1964 entwickelte sich in einigen Monaten ein "eigenartiger Gang" mit unkoordinierten und propulsiven Bewegungseinschüben.

1965 erfolgte die stationäre Aufnahme der Pat. in die Psychiatrisch-Neurologische Universitätsklinik der FU Berlin unter dem Bild einer paranoid-halluzinatorischen Psychose: die Pat. zeigte eine depressive Stimmungslage mit Verminderung des Grundantriebes und Einengung der affektiven Modulationsfähigkeit. Außerdem bestanden Körperveränderungserlebnisse und paranoide Bedeutungs- und Beziehungsideen. Orientierung, Mnestik, und formales Denken waren nicht gestört. Die intellektuelle Leistung entsprach dem unteren Leistungsbereich (IQ = 91). Ein beginnender Leistungsabbau konnte nicht ausgeschlossen werden, zumal die Pat. früher als Auslandskorrespondentin tätig war.

Cerebrale Anfälle wurden in der Klinik nicht beobachtet, jedoch ein schwerer tetanischer Anfall. Der körperliche Befund war bis auf Cataracta beiderseits unauffällig.

Der neurologische Befund zeigte eine ausgeprägte extrapyramidale Symptomatik mit symmetrischem Rigor, Bewegungsarmut, Hypomimik, kleinschrittigem Gang und angedeuteter Propulsion. Die Sprache war verwaschen und dysarthrisch. Die Reflexe waren gesteigert, Trömn er und Babinski bds. positiv.

Die Calcium-Werte im Serum lagen mit 8,1 mg % unterhalb der Norm, der Serum-Phosphor-Spiegel war auf 4,8 mg % erhöht.

Die Röntgenaufnahmen des Schädels zeigten eine symmetrische kalkdichte inhomogene Verschattung im Bereich der Stammganglien, im PEG einen leichten Hydrocephalus internus.

Im EEG kein pathologischer Befund.

Elektromyographisch lag eine Übererregbarkeit der Muskulatur vor. Liquor unauffällig.

Unter medikamentöser Behandlung mit Calcium, Dihydratathysterin und Neuroleptica besserte sich die Psychose, so daß die Pat. nach 2 1/2 Monaten entlassen werden konnte.

Im Herbst 1965, ein halbes Jahr später, kam die Pat. zur Abklärung der Hypocalcämie zur Aufnahme in die I. Medizinische Klinik des Krankenhauses Westend der FU Berlin. Sämtliche Symptome, auch die psychotischen, waren korrelierend mit dem Absinken des Calcium-Spiegels wieder nachweisbar.

Laborchemische Untersuchungen: ständige Hypocalcämie um 6,6 mg %, und geringe Hyperphosphatämie um 4,6 mg %. Zeitweise wurden normale Serum-Calcium-Werte gemessen. Nierenfunktion und I. -v. -Pyelogramm o. B.

Nebenschilddrüsenfunktion unter Calcium-Belastung pathologisch im Sinne einer Unterfunktion der Parathyreoidea.

Osteoporosezeichen konnten nicht objektiviert werden, die Knochenbiopsie ergab keinen pathologischen Befund. Toxoplasmose-Titer negativ.

Seit 1966 traten jährlich ein- bis zweimal serienartig tonische Krampfanfälle des gesamten Körpers mit und ohne Bewußtseinstrübung bzw. Bewußtlosigkeit, z. T. mit Zungenbiß auf, die bis zu einer Stunde anhielten.

Von dieser Zeit an wurde die Progredienz der körperlichen Symptomatik immer deutlicher. Psychisch fiel die Pat. durch Antriebsminderung und Affektarmut auf.

Am 27.4.70 erfolgte die stationäre Aufnahme in das Krankenhaus Neukölln wegen eines erneuten tonischen Krampfanfalles mit Einnässen und mehrstündiger Bewußtseinstrübung.

Psychisch war die Pat. nach einigen Stunden bewußtseinsklar, zur Person, zeitlich und örtlich orientiert.

Der körperliche Befund war bis auf Cataracta bds. regelrecht.

Die Pat. wurde am 12.5.70 auf die Neurologische Abteilung übernommen.

Neurologisch bestand eine ausgeprägte extrapyramidale Symptomatik mit schwerem Rigor der gesamten Muskulatur einschließlich der Nackenmuskulatur, der sich im Laufe der ersten Woche links etwas zurückbildete; Hypomimik, beidseitige Hypokinese. Kleinschrittiger Gang mit stark gebundener Haltung und nach vorn gebeugtem Oberkörper. Choreiforme Motilitätsstörungen mit nestelnden Bewegungen der Hände. Dysarthrische, skandierte und leise Sprache.

Reflexe bds. gesteigert, rechts lebhafter als links. Trömner und

Babinski bds. positiv, Bauchhautreflexe bds. negativ. Grobe Kraft bds. an den oberen und unteren Extremitäten herabgesetzt.

Dysdiadochokinese bds., rechts ausgeprägter als links. Fingernasenversuch rechts unsicherer als links.

Kniehackenversuch nicht durchführbar.

Psychisch zeigte sich ein erheblicher intellektueller Abbau mit mnestischen Störungen, mangelnder Kritikfähigkeit. Antrieb und Affekt waren stark reduziert. Psychologische Testuntersuchungen waren nicht durchführbar.

Laborchemisch: Serum-Calcium-Spiegel auf 5,4 mg % vermindert, Serum-Phosphat-Spiegel auf 5,4 mg % erhöht. Diese pathologischen Werte normalisierten sich unter Dihydrotachysterin-Behandlung.

Die Röntgenaufnahmen des Schädels zeigten die bereits bekannten fleckförmigen Verkalkungen im Bereich der Stammganglien. Im PEG diesmal ein ausgeprägter Hydrocephalus internus mit mittelständigem Ventrikelsystem (s. Abb. 1 und 2).

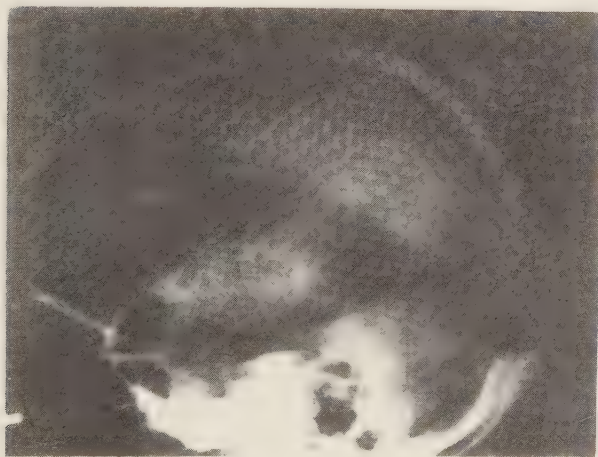


Abb. 1

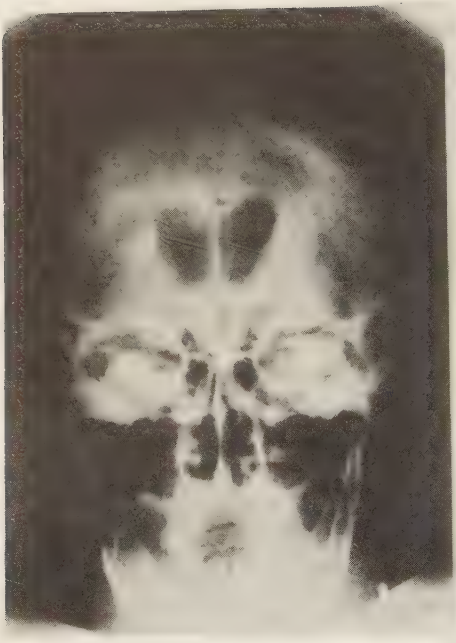


Abb. 2

Die beidseitigen Carotisangiographien ohne pathologischen Befund.

Die EEG-Befunde sprachen im Ganzen für einen mehr subkortikal gelegenen Prozeß mit leichter Allgemeinveränderung und einem Herdbefund temporal rechts.

Liquor o. B.

Röntgenologisch kein Anhalt für eine Osteoporose.

Die Pat. wurde hier auf Dihydrotachysterin eingestellt und krankengymnastisch behandelt.

Der neurologische Befund besserte sich bei dieser Therapie gering unter Normalisierung der Elektrolytwerte, jedoch war der Erfolg nur vorübergehend.

Unter dauernder Kontrolle der Elektrolytwerte kam es dennoch zu einem Anstieg des Calcium-Spiegels, der auch nach Absetzen des Dihydrotachysterin bestehen blieb.

Harnstoff, Kreatinin und Transaminasen stiegen an. Die Erhöhung der harnpflichtigen Substanzen ließ sich zwar durch Infusionstherapie ausgleichen, dennoch verschlechterte sich der Zustand der Patientin zunehmend.

Am 2.10.70 kam es unter dem Bild des zentralen Todes zum sekundären Herz-Kreislaufversagen.

Epikrise

Bei der Patientin handelt es sich um einen latenten Hypoparathyreoidismus, in dessen Verlauf es zu einer symmetrischen Verkalkung der Stammganglien kam. Das Krankheitsbild, das sich unter mehrfacher klinischer Beobachtung über 24 Jahre erstreckte, zeigte einen wellenförmigen Verlauf, der vermutlich von dem mehrfach wechselnden Calcium-Niveau im Serum abhing. Im Vordergrund der Erkrankung standen nicht die Zeichen einer chronischen Tetanie, sondern die neurologische Symptomatik.

Die Patientin, die bereits in der Kindheit einen motorisch steifen und verlangsamten Eindruck gemacht hatte, bekam mit 31 Jahren erstmals cerebrale Anfälle mit Bewußtlosigkeit. Damals wurde zunächst einseitig eine linksseitige taubeneigroße Verkalkung im Gehirn röntgenologisch nachgewiesen sowie ein Hypoparathyreoidismus diagnostiziert. Die Patientin zeigte seit dieser Zeit häufiger tonische Krampfanfälle mit Bewußtlosigkeit, typische tetanische Anfälle wurden angeblich nicht beobachtet.

Mit 45 Jahren stellte sich eine stärkere Progredienz des Leidens mit extrapyramidaler Symptomatik ein, in deren Verlauf psychotische Episoden und eine langsam zunehmende Demenz sichtbar wurden.

Mit 50 Jahren war die neurologische Symptomatik schon sehr ausgeprägt und verstärkte sich im Laufe der Jahre noch weiter.

Als die Patientin in unserer Abteilung untersucht wurde, stand die vor allem extrapyramidale Störung im Vordergrund der neurologischen Symptomatik. Sie zeigte eine Demenz mit erheblichem Hydrocephalus internus.

Pathologisch-anatomisch fiel die Diskrepanz des Befundes der Gland. parathyreoides, der als normal bezeichnet wurde, und dem laborchemisch nachgewiesenen Hypoparathyreoidismus auf.

Die Patientin kam mit 55 Jahren unter dem Bild des zentralen Todes mit sekundärem Herz-Kreislaufversagen ad exitum.

B) Morphologische Untersuchungen

Methodik

Das Gehirn wurde 3 Std. post mortem mit 5 %igem Glutaraldehyd durch beide Arteriae carotides int. perfundiert und in typischer Weise entnommen.

Große Stücke von Großhirn und Kleinhirn sowie Hirnstamm wurden in Zelloidin eingebettet und nach HE, Nissel, van Gieson, Kossa und Boeke gefärbt.

Aus dem Gehirn wurden außerdem kleine Stücke entnommen und für die Semidün- und Ultradünnschnitte vorbereitet.

Das mit 25 % Glutaraldehyd 4 Stunden lang fixierte Gewebe wird in eine 0,2 molare (3,43 %) Saccharoselösung mit einem pH von 7,8 überführt und höchstens eine Woche darin belassen.

Fixierung für die elektronen-mikroskopische Untersuchung bzw. die Semidünnschnitte (1 - 2 μ Stärke) mit Osmiumtetroxyd bei 4 °C 1-2 Stunden (modifizierte Millonigmethode).

Fixierung in einer Lösung aus 0,1 molarer NaH_2PO_4 und 0,1 molarer Na_2HPO_4 .

Das Material wird dann in der aufsteigenden Aethanolösung verschiedener Konzentrationen (50 %, 75 %, 95 %) jeweils 5 Minuten entwässert.

Danach 2 x 10 Minuten in Alkohol absolutus.

Einbringen in Styrollösung 3 x 30 Minuten.

Allmähliche Überführung in reines Mikropal über 2 Stunden

- a) mit Mikropal 10 ml + Styrol 10 ml + 0,1 ml Aktivator + 0,1 ml Katalysator 1 Stunde lang.
- b) Mikropal + 1 % Aktivator + 1 % Katalysator bei Zimmertemperatur mehrere Stunden.

Überführen in Gelatine kapseln.

Einbringen des Materials in Mikropal + 1 % Katalysator + 1 % Aktivator und Belassen für 12 - 36 Stunden bei 60°.

Anschließend wird das Material in der Gelatine kapsel zu einem Kegel zugeschnitten (Trimmen) und mit einem Glasmesser im Ultratom (KBM) in 1 μ dicke Schnitte für die lichtmikroskopischen Untersuchungen und Ultradünnschnitte für die Elektronenmikroskopie zerlegt.

1) Pathologisch-anatomischer Befund

Das Gehirngewicht beträgt 1085 g. Das Gehirn erscheint dem Gewicht entsprechend klein, mit mittelgradiger Atrophie der Gyri cerebri und Abflachung derselben mit Verbreiterung der Windungstäler. Das Ventrikelsystem weist eine hochgradige Erweiterung auf. Die Konsistenz ist normal. Die Arachnoidea zeigt eine geringe Trübung bei normalem Blutgehalt. Der Circulus Willisii enthält in den Lichtungen einzelne wandständige bis zu hirsekorngroße kalkig-atheromatöse Plaques ohne Einengung des Lumens.

Das Gehirn wird in Frontalschnitte zerlegt. Dabei fallen makroskopisch folgende Besonderheiten auf:

Im Diencephalon finden sich zahlreiche Kalkeinlagerungen. Im Balken und besonders in den medialen Anteilen des Centrum semiovale sind die Kalkeinlagerungen spärlicher. In den occipitalen Rindenabschnitten sind spongiöse Auflockerungen zu erkennen.

Im Striatum, das ganze Putamen und die äußeren Zweidrittel des Caudatum einnehmend, finden sich ebenfalls zahlreiche Kalkeinlagerungen. Stellenweise breiten sie sich in die Capsula interna aus. Im Thalamus kommen vereinzelte umschriebene Areale ebenfalls mit Kalkinkrustationen vor.

2) Histopathologischer Befund

Bei der Auswertung der Präparate konnten folgende Befunde erhoben werden:

Kalkeinlagerungen finden sich in folgenden Arealen:

- 1) Großhirnrinde
- 2) Stammganglien
- 3) Ammonshorn
- 4) Kleinhirnmarklager
- 5) Brücke
- 6) Mittelhirn
- 7) Medulla oblongata

1) Großhirnrinde

In der Großhirnrinde imponieren Kalkeinlagerungen in den Windungstätern der Hirnrinde, insbesondere am Übergang vom Mark zur Rinde. Entsprechend der Kossa-Kalkfärbung erkennt man spezifische bräunliche Anfärbungen in der Media und der inneren Schicht der Adventitia der kleineren und mittleren Gehirnarterien. Diese Verkalkungen greifen z. T. auf die perivaskulären Räume über.

Es besteht eine diffuse Entmarkung und ausgedehnte Gliose im Großhirnmarklager.

2) Stammganglien

Bei Vergleich der Dichte der Verkalkungen im Bereich der kleineren und mittleren Arterien von Großhirnrinde und Stammganglien fällt auf, daß die Gefäße in den Stammganglien ungleich häufiger betroffen sind. Man findet alle Übergänge von konzentrischer Verkalkung bis zur Obliteration der Gefäße. Außer der Media sind häufig auch Intima und Adventitia verkalkt, so daß der Schichtenaufbau der Gefäße nicht mehr zu erkennen ist.

Außerdem finden sich in diesem Präparat frei im Gewebe liegend erscheinende Kalkablagerungen, die zu kleinen (2 - 4 Tröpfchen) oder großen Trauben zusammengeschlossen sind, sowie baumartig verzweigte und perlschnurartig aneinandergereihete Kalktröpfchen.

Besonders intensiv sind Striatum und Pallidum betroffen.

3) Ammonshorn

In der inneren Körnerschicht findet man hauptsächlich frei im Gewebe liegende einzelne korallenartig oder traubenförmig gelagerte Kalktröpfchen. Wie in der Großhirnrinde sind die Gefäße kleineren und mittleren Kalibers betroffen.

4) Kleinhirn

Das Kleinhirn zeigt Kalzifizierungen im Marklager an der Längchenbasis, die Markblättchen sind nicht beteiligt. Von der Längchenbasis greift die Verkalkung z. T. fortschreitend auf die Kleinhirnrinde über.

Die Form und Art der Verkalkung ist die Gleiche wie zuvor beschrieben. Die gefäßunabhängig erscheinenden Kalkkonkremente sind aber in diesem Präparat besonders deutlich zu erkennen.

Die Kalktröpfchen liegen isoliert einzeln oder sind korallenartig bzw. traubenförmig angeordnet.

5) Brücke

Hier sieht man konzentrische Verkalkungen und kalkige Obliteration der kleineren Gefäße sowie eine ganz geringe Anzahl frei im Gewebe liegender körnchen- bis traubenförmiger Kalkkonkremente.

6) Mittelhirn

Man erkennt die Verkalkung einzelner mittelgroßer Gefäße (Ar-

terien). An einer einzigen Stelle sind auch unabhängig von den Gefäßen große, grobschollig-bröcklige Kalkkonkremente vorhanden.

7) Medulla oblongata (in Höhe der Olive)

Vor allem in den Randgebieten der Medulla sind diffuse Kalkablagerungen zu erkennen. Es besteht z. T. eine strenge Bindung an die Gefäßschichten der kleineren Gefäße und an die Kapillaren, z. T. erkennt man sie als einzelne oder traubenartige Tröpfchen.

Auffällig ist, daß in den drei letztgenannten Präparaten die Kalkablagerungen im interstitiellen Gewebe häufiger als in den Gefäßwänden sind.

Die Gefäßverkalkungen sind in diesen Präparaten in wechselndem Ausmaß zu erkennen. Am häufigsten betroffen sind die kleineren Gefäße. In den meisten Fällen sind allerdings hierbei die Intima und die äußeren Anteile der Adventitia frei von Kalkablagerungen. Die Media ist bei Verkalkung körnelig bröcklig umgewandelt und weist eine perlschnurartige Aneinanderreihung von Kalktröpfchen auf. Daneben existieren auch Gefäße, bei denen die Media in Form einer homogenen konzentrischen Verkalkung befallen ist. Hierbei erscheinen die Intima und die äußeren Anteile der Adventitia frei von Kalkeinlagerungen. Selten allerdings sind auch diese Schichten kalkig verändert. Die Intima zeigt dann Kalkpenetrationen bis in das Lumen, so daß die Kontinuität der Schicht unterbrochen ist. Die Grenzen der Adventitia werden ebenfalls durchbrochen, und die Verkalkungen schreiten in die Peripherie fort. Die Kalkeinlagerung kann so massiv sein, daß der Schichtenaufbau durch die dicht aneinander gelagerten Kalktröpfchen nicht mehr deutlich zu erkennen ist.

Neben den ringförmigen Kalkscheiden erkennt man Gefäße, mit nur teilweise kalkiger Umwandlung neben solchen, die vollkommen frei von Veränderungen sind. Oder man erkennt z. B. nur vereinzelte Tröpfchen in der Media.

3) Semidünnschnittbefunde

Im Bereich der Kapillaren sieht man Gefäßobliterationen durch vollkommene kalkige Umwandlung, so daß der Eindruck erweckt werden kann, daß hier freie Ablagerungen in Tropfenform frei im Gewebe vorliegen. Daneben bestehen kleinste Gefäße, deren Endothel von außen durch Kalkkonkremente durchbrochen wird; es ragen manchmal kleinere Ablagerungen in das Lumen hinein. Jedoch bleibt das Endothel selbst immer frei von Ablagerungen.

Die Kalktröpfchen, die man im Bereich der Kapillaren findet, entwickeln sich hauptsächlich im perivaskulären Raum, liegen dort perlchnurartig aneinandergereiht dicht an das Endothel angelagert. Oft sind es nur vereinzelte Tröpfchen oder aber man sieht sie zu Trauben oder Kokken zusammengeschlossen. Zwischen den einzelnen Tröpfchen sind spaltförmige Gewebsbrücken erhalten, so daß die Vermutung geäußert werden kann, daß diese Tröpfchen multilokulär isoliert entstanden sein könnten. Es entsteht so der Eindruck, daß die Kalkablagerungen, die an den Gefäßen entstehen, in das Gewebe hineinwachsen, sich verzweigen, wobei nur noch eine kleine gemeinsame Berührungsstelle mit dem Gefäß besteht. Andererseits sieht man auch größere schollige Konkreme, die vom perivaskulären Raum ausgehen und sich zur Peripherie hin entwickeln. Hier könnte ein kontinuierliches appositionelles Wachstum vorliegen. Auffällig ist, daß die Schollen bzw. Trauben oder Kalktröpfchen bei den länglichen Kapillaren an den Polen liegen.

Den Großteil der Kalkablagerungen findet man im Bereich der Gefäße, jedoch sind daneben auch freie Konkreme zu erkennen ohne Gefäßverbindung. Die Kalktropfen liegen dann diffus verstreut im Gewebe oder zu lockeren traubenförmigen Haufen angeordnet. Gerade bei den freien Konkrementen sind die Größenordnungen, in denen diese auftreten, sehr unterschiedlich. Neben den Tröpfchen in der Größe der Gliazellen (5 μ) sind große schollige Konkreme mit einem Durchmesser von mehr

als 20 μ zu erkennen.

Auch die freien, gefäßunabhängigen Kalktröpfchen können girlanden- oder korallenförmig angeordnet sein. Bei den einzelnen isoliert liegenden Tröpfchen, die die Größe der Gliazellen haben, wird der Eindruck erweckt, daß es sich hierbei eventuell um die Verkalkung einer Zelle handeln könnte. Desgleichen scheinen auch kleine Kapillaren durch Kalk obliteriert zu sein.

Die Kalkablagerungen sind nicht regelmäßig verstreut: die Tröpfchen liegen diffus regellos in kleinen Arealen, daneben bestehen aber auch immer wieder von Kalkbestandteilen freie Bezirke.

Das die Konkremeute umgebende Gewebe läßt bei massiver Verkalkung die spezifischen Strukturen vermissen. Man erkennt jedoch schon im lichtmikroskopischen Präparat, daß sowohl bei den größeren als auch bei den kleinen Ablagerungen die Gewebsstruktur kaum durch Gliawucherung verändert ist.

4) Elektronenmikroskopischer Befund

In den elektronenmikroskopischen Untersuchungen zeigt sich, daß die Kalkkonkremente, auch wenn es sich nur um kleinste Partikel handelt, erhebliche Schwierigkeiten bei der Vorbereitung der Ultradünnschnitte bereiten. Es entstehen beim Schneiden der Präparate Risse innerhalb der Schnitte, und zwar besonders an den Stellen, an denen der Kalk geschnitten werden soll. Hierbei wird das kalkige Material ineinandergeschoben, so daß die Ablagerung auf einer Seite von einem leeren Raum begrenzt wird, an der dann auch die daran angrenzende Basalmembran zerstört ist. Auf der anderen Seite des Konkremences sieht man das ineinandergeschobene Gewebe, das von einer intakten Basalmembran begrenzt wird.

Durch die artifiziellen Veränderungen sind die Beziehungen der Kalkkonkremente zum umgebenden Gewebe nicht mehr deutlich zu erkennen. Jedoch wird bei der Durchsicht der elektronenmikroskopischen Aufnahmen sichtbar, daß in der weitaus größten Zahl der Fälle die bei den Semidünnschnitten und vor allem bei den normalen Schnitten als frei im Gewebe liegend imponierenden Kalkablagerungen von einer Basalmembran begrenzt sind. (Abb. 3 und 4).

Des weiteren ist auffällig, daß die kleinen Konkremente, die das Anfangsstadium zur Bildung eines größeren Konkrements darstellen sollen, vor allem im interstitiellen Raum vorkommen. Auch hier erkennt man eindeutig die Abgrenzung von der Zelle durch die Basalmembran.

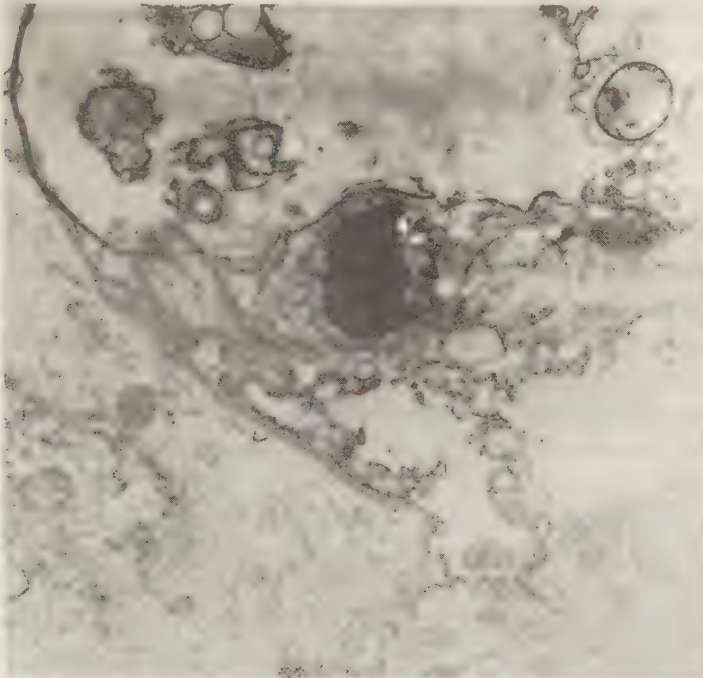


Abb. 3



Abb. 4

In den elektronenmikroskopischen Schnitten sind die kalkigen Bestandteile leicht von den anderen strukturellen Gebilden zu unterscheiden. Sie zeichnen sich durch einen Saum von feinsten Stacheln aus, der an die Basalmembran grenzt. Nur an einer Stelle kann man eine Ablagerung erkennen, die ziemlich gut erhalten ist, bei der aber trotzdem keine Basalmembran um das Konkrement herum zu beobachten ist.

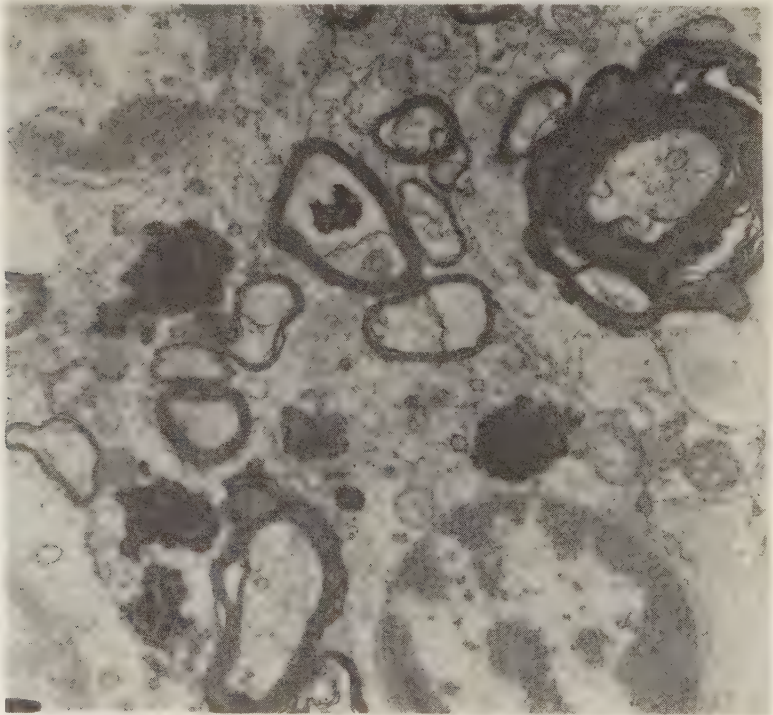
Zwei Befunde sind in unseren elektronenmikroskopischen Schnitten besonders auffallend:

1) Der Reichtum an Lysosomen.

Sie kommen besonders kontrastreich im Cytoplasma der Glla-

zellen vor, lassen jedoch die für die Rest-Lysosomen des Zentralnervensystems typischen Abwechslungen zwischen dichteren und helleren Zonen vermissen. Sie haben scheinbare Ähnlichkeit mit dem Pseudokalk, es fehlen aber immer die bereits erwähnten Besonderheiten, der feinststachelige Saum des Konkrementes (Abb. 5 und 6).

- 2) Außerdem ist bei den verschiedenen Organellen, insbesondere bei den Mitochondrien eine Homogenisierung der inneren Matrix auffallend, mit einer Einlagerung von Substanzen, die man im allgemeinen nicht im Zentralnervensystem antrifft, bzw., die bisher in Präparaten des normalen Gehirns noch nicht beschrieben worden sind. Die Annahme liegt nahe, daß es sich hierbei um Amyloid oder Kalkmoleküle handeln könnte.



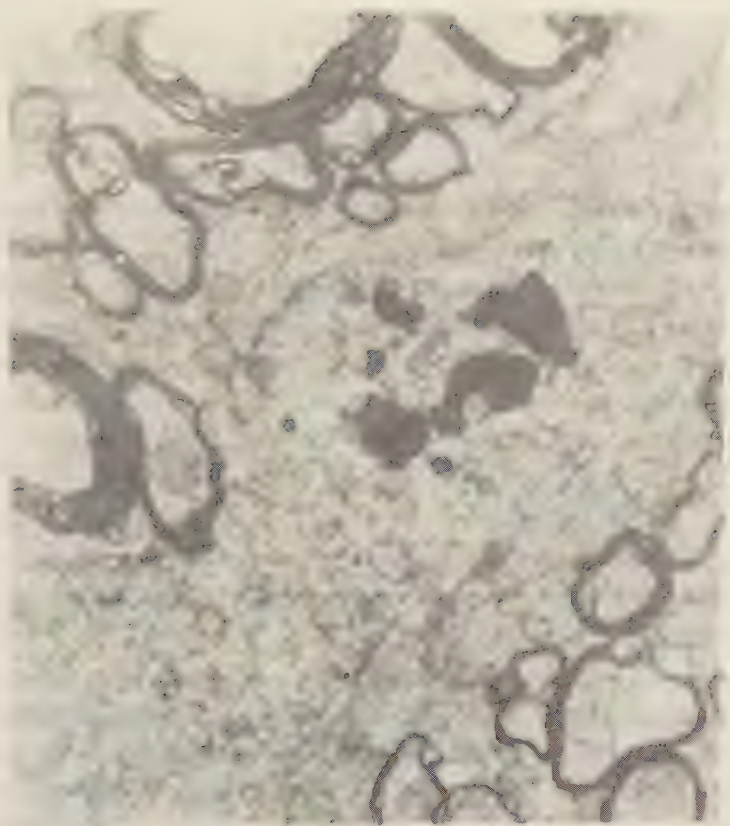


Abb. 6

Diskussion

Wir haben in den Abschnitten über die systematische Eingliederung und Abgrenzung der symmetrischen intracerebralen Verkalkungen im allgemeinen und die Kalzifizierungen im Zusammenhang mit Hypoparathyreoidismus im besonderen ausführlich die Literatur besprochen.

Wir werden uns in einer kurzen Diskussion auf drei wesentliche Punkte beschränken.

1) Zum pathophysiologischen Mechanismus der Pseudokalk- und Kalkablagerungen

Seit SPATZ (1922) wird angenommen, daß die Ausfällung von Mineralsalzen im Gehirn in eine intravital abgelagerte kolloidale Grundsubstanz erfolgt.

Erst 1957, als ERBSLÖH und BOCHNIK die cerebralen symmetrischen Konkremeute näher analysierten und beschrieben, wurden weitere Besonderheiten bekannt. So berichten sie, daß die Pseudokalkablagerungen, die sich in verschiedenen Altersstufen färberisch von einander unterscheiden lassen, auch in den jüngsten Stadien und außerhalb der histologisch sichtbaren Verkalkungszonen, immer einen höheren Calcium-Gehalt als im Blute aufweisen. Sie nahmen daher an, daß die Ausfällung des Kolloid-Calciums in einem Zuge mit der Ablagerung des Pseudokalkes vor sich geht. Dies würde bedeuten, daß es sich nicht, wie immer wieder behauptet wurde, um zwei zeitlich nacheinander ablaufende Prozesse handelt, sondern daß Pseudokalk und Kalk zu gleicher Zeit abgelagert werden.

Hieraus entstehen nun die neuen Erkenntnisse, daß das Calcium möglicherweise schon primär eine entscheidende Rolle bei der Entstehung der Pseudokalk- und Kalkkonkremente spielt.

Beide Prozesse, die Pseudokalkbildung und Kalkablagerung, können aber wahrscheinlich auch isoliert ablaufen, da die diskreten Pseudokalkkonkremente auch frei von Kalk sein können und wir, wie weiter unten noch erläutert wird, Kalk ohne Pseudokalkbeimengungen nachgewiesen haben.

Während im amerikanischen Schrifttum (KALAMBOUKIS et al. 1962, NORMAN und URICH 1960) bei den histologischen Untersuchungen nie von dem Nachweis von Pseudokalk gesprochen wird, ist es in der deutschen Literatur üblich, von Pseudokalk und Kalk zu sprechen, ohne histologisch eine scharfe Trennung vorzunehmen.

Wahrscheinlich ist dies auch nicht möglich, weil lichtmikroskopisch im Bereich der Konkreme keine feineren Strukturen zu erkennen sind. Isolierte Kalkablagerungen ohne Pseudokalkbeimengungen werden in keiner Arbeit histologisch beschrieben. Auch wir konnten keine Differenzierung vornehmen.

Histochemisch haben JELLINGER und SUMMER (1960) den Pseudokalk eindeutig nachgewiesen. Sie analysierten durch verschiedene histochemische Reaktionsmethoden vor und nach Entkalkung nur diese kolloidale Substanz und stellten fest, daß im Pseudokalk keine gerichteten submikroskopischen Strukturen zu erkennen sind.

Im Gegensatz zu JELLINGER und SUMMER, die ja als Charakteristikum der sauren Mucopolysaccharide das Fehlen der Anisotropie und anderer polarisationsoptischer Phänomene angeben, haben wir elektronenmikroskopisch keine amorphen Substanzen erkennen können, sondern nur kristalline Strukturen, so daß es sich in unserem Falle um Calcium-Salze handeln muß, da wir auch schon lichtmikroskopisch mit Hilfe der Kossa-Färbung Kalk nachgewiesen haben.

Für kristalline Strukturen sprechen die feinststacheligen Ausziehungen der Konkreme. Die strukturellen Elemente sind in diesen Ablagerungen so dicht aneinander gelagert, daß eine Imprägnation des Pseudo-

kalkes durch Kalk nicht angenommen werden kann. Diese Ergebnisse sind für den Pathomechanismus von entscheidender Bedeutung. Sie unterstützen die Hypothese von ERBSLÖH und BOCHNIK, daß das Calcium schon im primären Ablagerungsprozeß des Pseudokalkes von großer Bedeutung ist.

Unsere Beobachtungen unterscheiden sich aber von den Untersuchungsbefunden der anderen Autoren dadurch, daß demnach der Pseudokalk im pathogenetischen Geschehen keine bzw. zumindest nicht ausschließliche Rolle spielt und nicht immer als alleiniger primärer Faktor im Ablagerungsprozeß angesehen werden muß.

2) Die Lokalisation der Konkremente

Wir sind auf Grund unserer Untersuchungen von Semidünnschnitten und der elektronenmikroskopischen Aufnahmen zu dem Ergebnis gekommen, daß die Kalkkonkremente in Abhängigkeit von den Gefäßen entstehen.

In den lichtmikroskopischen Befunden wird dies bereits deutlich an den kleinen und mittelgroßen Gefäßen, bei denen alle Schichten, im besonderen Media und Adventitia, von Kalkablagerungen durchdrungen sind.

Wir haben wie ERBSLÖH und BOCHNIK (1957) feststellen können, daß das Intima-Endothel meistens wenig beteiligt ist. Die äußere Schicht der Adventitia wird selten durchbrochen; hier liegt meistens eine fast scharfe Begrenzung vor.

In den Semidünnschnittpräparaten kommt die Gefäßgebundenheit der Konkremente noch deutlicher zum Ausdruck. Man findet zwar auch Konkremente, bei denen eine intracelluläre Ablagerung von Kalk nicht ausgeschlossen werden kann, und die als frei im Gewebe liegend imponieren; jedoch ist die Anzahl der Gebilde, die im interstitiellen Raum um die Kapillaren abgelagert sind, im Vergleich zu den gefäßunabhängigen Konkrementen so überwältigend groß, daß die Ablagerungen nach diesem Befund als unmittelbar gefäßabhängig bezeichnet werden können.

Außerdem sind auch kleinste Kapillaren zu erkennen, die durch Kalk vollständig obliteriert sind.

Zur Frage der frei im Gewebe liegenden Konkremeute soll hier noch ein Befund von ERBSLÖH und BOCHNIK (1957) mitgeteilt werden. Diese Autoren haben bei genaueren histologischen Untersuchungen festgestellt, daß die Konkremeute vom perivaskulären Raum aus in das Hirngewebe hineinwachsen und so im histologischen Schnittpräparat einen gefäßunabhängigen Eindruck erwecken. Diese Ablagerungen müssen nach ihrer Ansicht erst eine bestimmte Größe erlangen, bis sie sich von ihrem Abscheidungsart lösen und frei in der neuroektodermaalen Substanz liegen.

Diese Befunde sprechen dafür, daß den intracellulären und freien Kalkablagerungen keine entscheidende Bedeutung beizumessen ist. Wir halten diese Feststellung insofern für wichtig, als z. B. LIEBALDT und DESCALZO (1963) die Hypothese aufstellten, daß die Entstehung der "Hirnsteine" eine "aktive Zelleistung" darstellt. Dies würde bedeuten, daß die Konkrementbildung allein durch Ausscheidung von Kalk ins Interstitium erfolgt.

Auf Grund unserer Untersuchungen kann diese Annahme nicht unterstützt werden, da die freien und intracellulären Ablagerungen selten sind und die Gefäßgebundenheit nicht geleugnet werden kann.

Den ausschlaggebenden Hinweis erhalten wir durch die elektronenmikroskopischen Untersuchungen. Man sieht die Kalkkonkremente mit ihren feinstacheligen Ausziehungen in einer Tasche der Basalmembran außerhalb der Zelle liegen. In keinem Fall war eine intracelluläre Verkalkung mit vollständig umgebender Basalmembran zu erkennen.

3) Die zelluläre Beteiligung und das Permeabilitätsproblem

Die Mitwirkung der Zellen in dem Verkalkungsprozeß wurde bisher nur hypothetisch behandelt. Wie bereits erwähnt, sprechen LIEBALDT und DESCALZO (1963) von einer aktiven Zelleistung und ERBSLÖH und BOCH-

NIK (1957) von einer Beteiligung der mesenchymalen Zellen im pathogenetischen Mechanismus der Konkrementbildung.

Unbeachtet, ob die Überschwemmung mit Calcium von den Gefäßen oder vom Gewebe ausgeht, haben wir elektronenmikroskopisch festgestellt, daß es durch das Calcium oder andere Substanzen zu einer Schädigung der Zellorganellen kommt. Lysosomen und Mitochondrien befinden sich in einem pathologischen Reizzustand. Sie erfahren krankhafte Veränderungen ihrer Struktur und eine sonst noch nicht beobachtete Gestaltänderung bzw. Ablagerung von einer Substanz in den Zellorganellen.

Es handelt sich bei diesem Prozeß mit großer Wahrscheinlichkeit entweder um eine Erhöhung der Durchlässigkeit für bestimmte Eiweißstoffe bzw. Kalk von den Gefäßen her oder um einen verminderten Abbau dieser Substanzen durch die Zellen. Dies führt dann zu einer Zunahme der Konkrementbildung in den Gefäßschichten und im interstitiellen Raum im Bereich der Kapillaren.

Wir meinen, daß die Überflutung des Gewebes mit Kalk im Vordergrund steht, deren Folge die pathologischen Veränderungen der Zellorganellen sind.

Bei einer Erhöhung der Permeabilität und/oder einer Verminderung bzw. Überforderung der lysosomalen Funktionen können Konkremente auftreten.

ERBSLÖH und BOCHNIK (1957) untermauern die von uns vertretene Hypothese über die Störung des Stoffaustausches dahingehend, daß sie

- 1) eine Permeabilitätsveränderung z. B. durch "ser öse Entzündung" oder "Schränkenstörung" im Sinne einer Permeabilitätszunahme oder
- 2) eine Verdichtung des mesenchymalen Stromabettes der Gefäße und die damit verbundene Behinderung des normalen Stoffaustausches annehmen.

Es ist wahrscheinlich, daß beide Möglichkeiten im Mechanismus der

Konkrementbildung eine Rolle spielen, indem sie sich summieren. Jedoch ist die Präzipitation von Kalk in den mesenchymalen Strukturen noch kein Grund für die Überschwemmung des Gewebes mit Kalk.

Hier dürfte eventuell ein Zusammenhang mit dem so oft bei den symmetrischen Stammganglienverkalkungen beobachteten Hypoparathyreoidismus bestehen, der ja bekanntlich zu einer Retention von Calcium im Gewebe führt.

Auch wenn Calcium aus diesem Grunde im mesenchymalen Gewebe abgelagert wird, sind diese Befunde noch nicht eindeutig genug, um hierauf Hypothesen über den pathogenetischen Mechanismus der cerebralen Kalkkonkremente aufzubauen.

Zusammenfassung

In dieser Arbeit wurde versucht, anhand eines Falles von symmetrischer intracerebraler Verkalkung bei Hypoparathyreoidismus die Problematik der Kalk- und Pseudokalkbildung durch mikroskopische und elektronenmikroskopische Untersuchungen und durch Literaturdurchsicht zu erhellen.

Die Untersuchungsergebnisse zeigen, daß die Einleitung der Konkrementbildung nicht durch Pseudokalk, sondern auch schon primär durch Kalk möglich ist. Der Pseudokalk als organische Matrix kann dabei eine sekundäre Rolle spielen.

Des weiteren wird die Gefäßgebundenheit der Konkreme-
nte bzw. deren Ablagerung im interstitiellen Raum durch die elektronenmikroskopischen Untersuchungen untermauert.

Die Ablagerung erfolgt von den Gefäßen her, da intracellulär keine Kalkkonkremente gefunden werden. Jedoch kommt es zu einer zellulären Reaktion, die sich in den Mitochondrien und Lysosomen abspielt und durch eine Struktur- und Gestaltänderung der Zellorganellen gekennzeichnet ist. Der Hypoparathyreoidismus und die damit verbundene Calcium-Retention dürfte im Sinne einer Permeabilitätsstörung mit Überflutung des Gewebes durch Kalk eine entscheidende Rolle spielen.

Literaturverzeichnis

1. BABBIT, D.P., TANG, T., DOBBS, J., BERK, R.:
Idiopathic familial cerebrovascular ferrocalsinosis (Fahr's disease) and review of differential diagnosis of intracranial calcification in children.
Amer. J. Roentgen. 105: 352-358, 1969
2. BASSER, L.S., NEALE, F.C., IRELAND, A.W., POSEN, S.:
Epilepsy and electroencephalographic abnormalities in chronic surgical hypoparathyroidism.
Ann. Intern. Med. 71: 507-515, 1969
3. BENNET, J.C., MAFLY, R.H. and STEINBACH, H.L.:
The significance of bilateral basal ganglia calcification.
Radiology 72: 368-377, 1959
4. BEYME, F.: Über das Gehirn einer familiär Oligophrenen mit symmetrischen Verkalkungen, besonders in den Stammganglien.
Schweiz. Arch. Neurol. Psychiat. 56, 161, 1945
5. BOCHNIK, H.J.: Morphologische Studien über "Pseudokalk" (Neurogel). Ein Beitrag zur Frage intravitaler Eiweißfällungen im Zentralnervensystem. Arch. Psychiat. Nervenkr. 184: 201, 1950
6. BOCHNIK, H.J.: Nekrosekalk und kalzifizierende Organisation. im Gehirn. Dtsch. J. Nervenheilk. 169: 358-382, 1953
7. BRONSKI, D., KUSHNER, D.S., DUBIN, A. and SNAPPER, I.:
Idiopathic Hypoparathyroidism and Pseudo-Hypoparathyroidism. Case reports and review of the literature. Medicine 37: 317-352, 1958
8. CARTER, C., CAPLAN, S.A., DEMAYO, A.P. and ROSENBLUM, D.J.: An unusual case of idiopathic hypoparathyroidism, adrenal insufficiency, hypothyroidism and metastatic calcification.
J. Clin. Endocr. 19: 1633-1641, 1959

9. CHAPTAL, J., JEAN, R. et BONNET, H.:
L'insuffisance parathyroïdienne primitive (Hypoparathyroïdie primitive).
17me Congr. Ass. Péd. L. Franc. Montpellier 1: 239-310, 1959.
10. DANOWSKI, T.S., LASSER, E.C. and WECHSLER, R.L.:
Calcification of basal ganglia in post-thyroidectomy hypoparathyroidism. *Metabolism* 9 : 1064-1965, 1960
11. DENKO, J.D. and KAEHLING, R.: The psychiatric aspects of hypoparathyroidism.
Acta psychiat. scand. 38; Supp. 164: 1 - 70, 1962
12. DIMICH, A., BEDROSSIAN, P.B., and WAILLACH, S.:
Hypoparathyroidism.
Arch. Intern. Med. (Chicago) 120: 449-458, 1967
13. DINKEL, L.: Die zerebrale Kernkalzinose.
Med. Klinik 62: 897-901 und 933-938, 1967
14. DINKEL, L.: Symmetrische Verkalkungen des Hirnstammes und ihre Differentialdiagnose.
Fortschr. auf d. Gebiet der Röntgenstrahlen und Nuklearmed. 106: 407-421, 1967
15. DUDLEY, A.W. and HAWKINS, H.: Mineralization of the central nervous system in Pseudopseudo-Hypoparathyroidism (PPH).
J. Neurol. Neurosurg. Psychiat. 33: 147-152, 1970
16. ERBSLÖH, F. und BOCHNIK, H.: Symmetrische Pseudokalk- und Kalkablagerungen im Gehirn.
Henke-Lubarsch' Handbuch der pathologischen Anatomie Bd. 13/2, 1957.
17. FAHR, Th.: Idiopathische Verkalkung der Hirngefäße.
Centralbl. allgem. Path. 50: 129-133, 1930

18. FANCONI, A.: Hypoparathyreoidismus im Kindesalter.
Ergebnisse der Inn. Medizin und Kinderheilkunde.
S. 54-119, 1969, Springer-Verlag Berlin-Heidelberg-New York.
19. FONSECA, O.A., CALVERLY, J.R.: Neurological manifestations
of hypoparathyroidism.
Archives of Internal Medicine 120: 202-206, 1967
20. FRAME, B.: Parkinsonism in postoperative hypoparathyroidism.
Arch. Intern. Med. 116: 424-427, 1965
21. FRITZSCHE, R.: Eine familiär auftretende Form von Oligophrenie
mit röntgenologisch nachweisbaren symmetrischen Kalkablagerun-
gen im Gehirn, besonders in den Stammganglien.
Schweiz. Arch. Neurol. Psychiat. 35: 1-29, 1935
22. HOSSEIN, M.: Neurological and psychiatric manifestations in
idiopathic hypoparathyroidism: response to treatment.
J. neurol. Neurosurg. Psychiat. 33: 153-156, 1970
23. IMRE, V.: Sprachstörung bei Fahr'sches Krankheit.
Msch. Ohrenheilk. 95: 301-304, 1961.
24. JELLINGER, K., SUMMER, K.: Zusammentreffen von Neuromyelitis
optica mit schweren progressiven symmetrischen Pseudokalk- und
Kalkablagerungen im Gehirn.
Schweiz. Arch. Neurol. Psychiat. 86: 82-100, 1960
25. JESSERER, H.: Hypoparathyreoidismus.
Internist 5: 192-196, 1964
26. KALAMBOUKIS, Z., MOLLING, P.: Symmetrical calcification of
the brain in the prediminance in the basal ganglia and cerebellum.
J. Neuropath. Exp. Neurol. 21: 364-371, 1962
27. LEVIN, P., KUNIN, A.S., DONAGHY, R.M., HAMILTON, W.W.,
MAURER, J.J.: Intracranial calcification and Hypoparathyroidism.
Neurology (Minneapolis) 11: 1076-1080, 1961

28. LIEBALDT, G., DESCALZO, C.: Idiopathische, (nicht arteriosklerotische) Verkalkungsvorgänge im Zentralnervensystem.
Deutsch. Z. Nervenheilk. 184: 388-426, 1963
29. MUENTER, M.D., WHISNANT, J.P.: Basal ganglia calcification, hypoparathyroidism, and extrapyramidal motor manifestations.
Neurology 18: 1075-1083, 1968
30. NICHOLS, F.L., HOLDSWORTH, D.E. and REINFRANK, R.F.: Familial hypocalcemia, latent tetany and calcification of the basal ganglia.
Amer. J. Med. 30: 518-528, 1961.
31. NORMAN, R.M., ULRICH, H.: The influence of a vascular factor on the distribution of symmetrical cerebral calcifications.
J. Neurol. Neurosurg. Psychiat. 23: 142-147, 1960
32. O' MALLEY, B.W., KOHLER, P.O.: Hypoparathyroidism.
Postgrad Med. 44: 71-75; 182-186; 77-81, 1968
33. OSTERTAG, B.: Die an bestimmte Lokalisation gebundenen Konkremente des ZNS und ihre Beziehung zur Verkalkung intracerebraler Gefäße bei gewissen endokrinen Erkrankungen.
Virchows Arch. Path. Anat. 175: 828, 1929
34. PALUBINSKAS, A.J., DAVIES, H.: Calcification of the basal ganglia of the brain.
Amer. J. Roentgenol. 82: 806-822, 1959
35. PARNITZKE, K.H.: Endokranielle Verkalkungen im Röntgenbild. Ihre Deutung und Bedeutung im Dienste der klinischen Hirndiagnostik. Georg Thieme Verlag, Leipzig 1961
36. PICK, A.: Verkalkung intracerebraler Gefäße bei Tetanie. Vorläufige Mitteilung zur Pathologie der Tetanie.
Neur. Zbl. 21: 578, 1902
37. PILLERI, G.: A case of Morbus Fahr (Non arteriosclerotic, idiopathic, intracerebral calcification of the blood vessels) in

three generations.

Psychiat. Neurol. Basel 152: 43-58, 1966

38. RAAFLAUB, J.: Über die Basizität der Knochenmineralien.
Experimentia (Basel) 17: 433, 1961
39. RICHTER, P. L., CHATORIAN, A. M.: Familial hypoparathyroidism. Neurology (Minneapolis) 18: 75-80, 1968
40. ROSE, G. A. and VAS, C. J.: Neurological complications and electroencephalographic changes in hypoparathyroidism.
Acta neurol. Scand. 42: 737-550, 1966
41. SCHALLOCK, G.: Zur Physiopathologie des bradytrophen Bindegewebes. Sportarzt S. 381, 1961
42. SCHALLOCK, G., SCHMIDT-MATHIESSEN: Experimentelle Untersuchungen über Viskositätsänderungen der Grundsubstanz.
Zbl. allg. Path. path. anat. 94: 299, 1955
43. SCHIFFER, D., SIBOUR, F., ET VESCO, C.: Les calcifications dans les tumeurs cérébrales.
Wld. Neurol. 2: 1069, 1961
44. SCHLAFFROTH, H. J.: Familiäre symmetrische Gehirnverkalkung.
Schweiz. med. Wschr. 88: 1269-1273, 1958
45. SCHMIDT, C. G.: Gehirn und Nerven.
Hdb. Physiolog. Chemie. II. Bd, 2. Teil, Bandteil a, S. 613.
Springer Verlag Berlin-Göttingen-Heidelberg 1956
46. SCHNABEL, I.: Zur Ätiologie und Histogenese der Verkalkung kleiner Hirngefäße. Zbl. Path. 33: 226, 1922/23
47. SCHRADER, R.: Über Ausfällungen von Serumproteinen durch bestimmte Saccharidlösungen.
Med. Welt (Berlin) 49: 2563, 1961
48. SIEDSCHLAG, W. -D.: Über einen Fall mit idiopathischen, nicht arteriosklerotischen intrazerebralen Gefäßverkalkungen (Fahr).

Deutsch. Gesundh. 19: 1237-1244, 2; 1964

49. SIGLIN, I.S., EATON, L.M., CAMP, J.D., HAINES, S.F.:
Symmetric cerebral calcification which followed postoperative
parathyroid insufficiency.
J. clin. Endocr. 7: 433-437, 1947
50. SPATZ, H.: Über den Eisennachweis im Gehirn, besonders in
Zentren des extrapyramidal-motorischen Systems.
Z. Neurol. 77: 261, 1922
51. STEINBACH, H.L., YOUNG, D.A.: The roentgen appearance
of pseudohypoparathyroidism and pseudo-pseudohypoparathyroi-
dism. Amer. J. Roentgenol. 97: 49-66, 1966
52. SUGAR, O.: Central neurological complications of hypoparathyroi-
dism.
Arch. Nerol. and Psychiat. 70: 86-93, 1953
53. WAGNER, A.: Zur "Fahr'schen Erkrankung" (Verkalkung der
Stammganglien bei Hypoparathyreoidismus).
Der Radiologe (Berlin) 2: 195-147, 1962
54. WECHSLER, W.: Progressive symmetrische Pseudokalk- und
Kalkablagerungen bei maligner hypertonischer Hirnerkrankung.
Arch. Psychiat. Nervenkr. 202: 634-648, 1962

Lebenslauf

Am 25.2.41 wurde ich in Berlin als Tochter des Röntgenphysikers Dr. Karl Bauer und seiner Ehefrau Johanne Bauer, geb. Höning geboren.

Von 1947 bis 1953 besuchte ich die Volksschule, ab 1953 die neusprachliche Oberschule in Berlin-Spandau. Dort bestand ich im Februar 1960 die Reifeprüfung.

Nach zweijährigem Apothekerpraktikum begann ich im Mai 1962 mit dem Studium der Medizin an der Universität Mainz. Nach dem 1. Semester studierte ich in Berlin weiter und bestand nach 5 Semestern im Oktober 1964 die ärztliche Vorprüfung.

Am 27. März 1968 bestand ich an der Freien Universität Berlin das Staatsexamen.

Während meiner Medizinalassistentenzeit vom 1.7.68 bis 31.12.69 habe ich 4 Monate in der geb. -gyn. Abteilung des Städt. Krankenhauses Bielefeld, 6 Monate an der Inneren Abteilung des Evangelischen Krankenhauses in Köln-Kalk, 6 Monate an der Chirurgischen Abteilung des Allgemeinen Krankenhauses Hamburg-Harburg und 2 Monate an der Neurologischen Abteilung des Städt. Krankenhauses Dortmund gearbeitet.

Am 1.1.70 begann ich als Assistenzärztin an der Neurolog. Abteilung des Städtischen Krankenhauses Dortmund und arbeitete dort 3 Monate.

Seit dem 1.5.70 bin ich an der Neurologischen Abteilung des Städtischen Krankenhauses Berlin-Neukölln beschäftigt.

Frau Prof. Dr. H. Lange-Cosack und Herrn Prof. Dr. J. Cervós-Navarro danke ich für die Überlassung des Themas und für ihre Hilfe und ihren Rat bei der Abfassung der Arbeit.

Herrn Prof. Dr. A. Ruiz-Torres und Herrn Prof. Dr. H. Selbach danke ich für die Überlassung der Krankengeschichten zur Vervollständigung der Kasuistik.

